

Vergleich des klinischen Phänotyps von opiatabhängigen Patienten unterschiedlicher Rekrutierungsmodi für genetische Assoziationsstudien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Bahareh Vojdani
aus Teheran
2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. P. Franke
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. H. Walter

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.09.2008

Aus Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. W. Maier

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für Christoph

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Ätiologische Konzepte	10
1.2.1 Ätiologische Modelle der Entstehung von Drogenabhängigkeit	10
1.2.2 Familienstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit.....	10
1.2.3 Zwillingsstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit.....	12
1.2.4 Adoptionsstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit	13
1.3 Identifizierung genetischer Risikofaktoren.....	14
1.3.1 Untersuchung der genetischen Vulnerabilität bei Suchterkrankungen	17
1.3.2 Fall-Kontroll Studien.....	19
1.3.3 Methoden zur Minimierung von Stratifikationseffekten	19
1.3.4 Familienbasierte Assoziationsstudien unter Zuhilfenahme von Eltern-Nachkommen Trios.....	21
1.4 Potentielle genetische Bedingungsfaktoren bei der Entstehung von Substanzabhängigkeit	22
1.4.1 Dopaminerge Rezeptorvarianten als potentielle Bedingungsfaktoren für Drogenabhängigkeit.....	23
1.4.2 Andere Neurotransmittergene die mit Substanzabhängigkeit in Verbindung gebracht werden	24
1.4.3 Die Gene des opioidergen Systems als Kandidaten für genetische Assoziationsstudien.....	24
1.5 Komorbidität als Kriterium bei der Phänotypisierung von Abhängigkeitserkrankten.....	31
2. Zielsetzung	36
2.1 Gibt es phänotypische Unterschiede zwischen den Probanden von Fall-Kontroll Studien und von Eltern-Kind Trios ?.....	36
2.2 Entwicklung von Hypothesen.....	37
2.2.1 Das Alter der Patienten.....	38
2.2.2 Schweregrad der Opioidabhängigkeit.....	38
2.2.3 Psychiatrische Komorbidität.....	39
3. Methoden.....	40
3.1 Die Erhebung von Daten mittels diagnostischer Interviews.....	40
3.1.1 Die diagnostischen Systeme und ihre Entwicklung.....	40
3.1.2 DSM-III-R, DSM IV und ICD-10	41
3.1.3 SIGAD, ein Semistrukturiertes Interview zur Genese von Alkohol und Drogenabhängigkeit.....	43
3.2 Durchführung der Studie	45
3.2.1 Rekrutierung der Probanden.....	45
3.2.2 Rekrutierung von Eltern der Patienten.....	45
3.3 Die Durchführung der diagnostischen Interviews	45
3.4 Die Auswertung der gewonnenen Daten	46

3.4.1	Häufigkeiten und Mittelwerte.....	46
3.4.2	Statistik.....	46
4.	Ergebnisse	50
4.1	Demographische Fakten der Patienten	50
4.2	Schulbildung und Beruf.....	52
4.3	Sozialer Hintergrund	53
4.4	Krankheitsbezogene Daten.....	54
4.4.1	Schweregrad der Heroinabhängigkeit.....	54
4.4.2	Ersterkrankungsalter (<i>age at onset</i>) der Patienten	56
4.4.3	Achse-I Störungen	56
4.4.4	Achse-II Störungen.....	57
4.4.5	Familiarität von psychiatrischen Erkrankungen	58
5.	Diskussion	60
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	60
5.1.1	Demographische und soziale Merkmale.....	60
5.1.2	Krankheitsspezifische Merkmale.....	62
5.2	Diskussion der Ergebnisse im Kontext der wissenschaftlichen Literatur.....	64
5.2.1	Selektionsbedingte Fehler bei familienbasierten Assoziationsstudien	64
5.2.2	Angepasste Ausschlusskriterien für familienbasierte genetische Assoziationsstudien.....	65
5.2.3	Diskussion der eigenen Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext.....	66
6.	Zusammenfassung	69
7.	Anhang	72
7.1	Lifetime- und 12 Monatsprävalenz des Konsums von illegalen Drogen in Deutschland.....	72
7.2	DSM-III-R Kriterien zur Diagnose einer stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung	73
7.3	ICD-10 Kriterien zur Diagnose einer stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung.....	74
7.4	Kriterien für einen Substanzmißbrauch nach DSM-III-R und schädlichen Gebrauch nach ICD-10.....	75
7.5	ASPS Kriterien nach DSM-IV	76
7.6	Begriffserläuterungen zu familienbasierten Assoziationsstudien.....	77
8.	Glossar	78
9.	Literatur	79
10.	Danksagung.....	94

1. Einleitung

Substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen, wie z.B. Opiatabhängigkeit, stellen neben dem individuellen subjektiven Leidensdruck ein großes gesellschaftliches und soziales Problem dar. Der wirtschaftliche Schaden, der durch solche Krankheiten entsteht, ist kaum zu beziffern.

Zur Ätiologie von Suchterkrankungen werden neben psycho-sozialen, individuellen und kulturellen Bedingungsfaktoren zunehmend auch biologisch-genetische Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen diskutiert. Zur Identifikation der an der Entstehung von Suchterkrankungen beteiligten Gene bzw. Genvarianten (Polymorphismen) bieten sich zum Beispiel Kopplungsstudien oder klassische Assoziationsstudien an. Da es sich bei Suchterkrankungen in genetischer Hinsicht um komplexe Erkrankungen handelt, ist bislang eine Identifizierung der entsprechenden Risikogene noch nicht gelungen. Bisher durchgeführte Studien erwiesen sich oftmals als schwach aussagekräftig oder nur bedingt replizierbar. Ein Teil dieser Probleme ist durch das Auftreten populationsgenetischer Artefakte bedingt, die in der Vergangenheit zu einer Vielzahl falsch-positiver Befunde geführt haben.

Eine Sonderform von Assoziationsstudien stellen sogenannte familienbasierte Assoziationsstudien dar, die das Auftreten von populationsgenetischen Artefakten minimieren sollen und daher potentiell den klassischen Assoziationsstudien überlegen sein sollen. Im speziellen Fall der Rekrutierung von opiatabhängigen Probandenkollektiven für genetische Assoziationsstudien stellt sich die methodische Frage, ob sich Opiatabhängige ohne verfügbare Eltern (klassische Fall-Kontroll-Assoziationsstudien) von Opiatabhängigen mit noch lebenden und kooperativen Eltern (familienbasierte Assoziationsstudie) hinsichtlich ihres klinischen Phänotyps unterscheiden. In diesem Fall wären eventuelle positive Assoziationsbefunde aus familienbasierten Studien nicht repräsentativ für das Kollektiv der Drogenabhängigen insgesamt und daher auch nur sehr eingeschränkt zur Identifizierung von Risikogenen für eine Opioidabhängigkeit geeignet. Die hier vorgestellte Untersuchung des klinischen Phänotyps bei opiatabhängigen Patienten unterschiedlicher Rekrutierungsmodi für Assoziationsstudien soll der Klärung der Frage dienen, welche klinischen Einflussfaktoren bei der zukünftigen Stichprobenauswahl genetischer Assoziationsstudien zu berücksichtigen sind und die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen können. Diese Arbeit war Teil einer Studie zu Bedingungsfaktoren substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen (Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 01EB 9418/5 und 01EB 9802/0).

1.1 Epidemiologie

Der regelmäßige Gebrauch von stimmungs- und verhaltensändernden Substanzen über längere Zeiträume hinweg kann zu Symptomen führen, die in fast allen Kulturkreisen als unerwünscht und krankhaft angesehen werden, und es kommt zu physischen sowie psychischen und sozialen Problemen (Dilling et al., 1989). Dem Abhängigen ist zwar zum Teil bewusst, dass seine Probleme durch die Substanzeinnahme verstärkt werden, aber er hat den Gebrauch der Substanz nicht unter Kontrolle und ist nicht in der Lage, die Dosis zu reduzieren oder auf eine Einnahme der Droge vollständig zu verzichten. Je nach Substanz, Applikationsart, Menge und individueller Prädisposition kommt es zu einer Toleranzentwicklung, welche die Einnahme immer höherer Dosen notwendig macht, um einen gewünschten „Effekt“ hervorzurufen. Im Falle des Absetzens einer Substanz entstehen bei körperlicher Abhängigkeit Entzugssymptome. Laut Dilling wird unter Substanzabhängigkeit „ein Komplex kognitiver, verhaltensspezifischer und körperlicher Symptome verstanden, die eine herabgesetzte Kontrolle über den Gebrauch der entsprechenden psychotropen Substanz anzeigen und auf einen fortgesetzten Missbrauch der Substanz trotz negativer Auswirkungen hinweisen“ (Dilling et al., 1989).

Gegenwärtig wird zwischen zehn verschiedenen Stoffgruppen mit Abhängigkeitspotential unterschieden (Küfner, 2000). In Tabelle 1 sind diese Stoffgruppen dargestellt.

Tabelle 1: Stoffgruppen mit Abhängigkeitspotential

Stoffgruppe mit Abhängigkeitspotential:

- 1) Alkohol
- 2) Opioide
- 3) Cannabinoide
- 4) Sedativa oder Hypnotika
- 5) Kokain
- 6) andere Stimulantien
- 7) Halluzinogene
- 8) Tabak, Nikotin
- 9) flüchtige Lösungsmittel
- 10) multipler Substanzgebrauch und sonstige psychotrope Substanzen

Die einzelnen stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen ähneln sich untereinander sehr stark zum Beispiel hinsichtlich der sozialen und psychischen Folgen für den Erkrankten. Andererseits bestehen große Unterschiede in der Epidemiologie und möglicherweise auch in der Genese solcher Erkrankungen.

Der Gebrauch von verschiedenen Substanzen mit Abhängigkeitspotential ist von der allgemeinen Verfügbarkeit dieser Substanzen abhängig. So ist die Prävalenz von Alkohol- und Nikotinabhängigkeit wesentlich höher als von solchen Substanzen, die in den meisten Ländern illegal sind, bzw. in Deutschland unter das Betäubungsmittelgesetz (BtmG) fallen. Alkohol ist die am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz in Deutschland, und die Alkoholabhängigkeit ist in Deutschland eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Laut deutscher Hauptstelle gegen die Suchtgefahr (DHS) zeigten im Jahr 1997 15,2% der deutschen Männer und 8,4% der deutschen Frauen ein riskantes Konsumverhalten für Alkohol (Hasler, 1998), welches von der Weltgesundheitsorganisation für Männer bei einem regelmäßigen Konsum von 40 g reinem Alkohol pro Tag und für Frauen bei 20 g reinem Alkohol pro Tag festgelegt wurde. Gleichzeitig trafen die Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM IV) für eine Alkoholabhängigkeit bei 3% und für einen Alkoholmissbrauch bei 5% der Befragten zu.

Abhängigkeitserkrankungen von Stoffen, die unter das BtmG fallen, sind im Vergleich zur Alkoholabhängigkeit relativ selten. Laut einer von der DHS publizierten Studie haben in Westdeutschland 14,2% und in Ostdeutschland 4,8% der Befragten mindestens einmal in ihrem Leben illegale Drogen konsumiert (Stand 1997). Die Lebenszeitprävalenz sank bei den westdeutschen Befragten deutlich in der Gruppe der über 50-jährigen. In Ostdeutschland konnte schon bei Personen ab einem Alter von 30 Jahren ein starkes Absinken der Lebenszeitprävalenz beobachtet werden, was auf die kaum vorhandene Verfügbarkeit solcher Substanzen in der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) zurückzuführen ist. In den zwölf Monaten vor der Befragung hatten 2 Millionen West- und 220.000 Ostdeutsche noch illegale Substanzen konsumiert. Etwa 240.000 Personen hatten in den 30 Tagen vor der Befragung regelmäßig Cannabisprodukte konsumiert. Nur 1,3 % der Befragten gaben an, jemals andere illegale Drogen außer Cannabis konsumiert zu haben.

Während die über das Alter kumulierten Prävalenzraten für Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit in Deutschland bei etwa 5% bzw. 3% liegen (Kraus und Bauernfeind, 1998) und teilweise sogar Prävalenzraten von 13% (Bronisch und Wittchen, 1992) berichtet werden, ist die Lebenszeitprävalenz der Abhängigkeit von illegalen Drogen mit 1,8 % relativ selten. Bei

einer Stichprobe bei 14- bis 24-Jährigen in Süddeutschland erfüllten 2,9% der Stichprobe die Kriterien für einen Missbrauch und 2,0% die Kriterien für eine Abhängigkeit von illegalen Drogen (Perkonigg et al., 1998).

1.2 Ätiologische Konzepte

Heutzutage gilt als gesichert, dass substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen komplexe, multifaktorielle Erkrankungen sind, zu deren Entstehung sowohl psychosoziale und kulturelle, als auch familiär-genetische Risikofaktoren beitragen. Die lange Zeit vertretene Ansicht, dass diese Abhängigkeitserkrankungen vor allem sozial bedingt sind, konnte nicht durch empirische Daten untermauert werden. Systematische Untersuchungen zur Entstehung von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zeigten klar, dass diese Störungen familiär gehäuft auftreten, wobei familiären Umgebungs- und genetischen Faktoren eine gemeinsame Rolle zukommt.

1.2.1 Ätiologische Modelle der Entstehung von Drogenabhängigkeit

Eines der am besten bekannten Modelle für die Entstehung von Drogenabhängigkeit ist die von Ladewig (Ladewig, 1979) eingeführte „Trias der Entstehungsursachen von Drogenabhängigkeit“. Nach diesem Modell können bestimmte Konstellationen von Persönlichkeit, Droge und sozialem Niveau die Entstehung von Substanzabhängigkeit positiv beeinflussen. Dabei schließt der Faktor „Persönlichkeit“ Familiengeschichte, frühkindliches Milieu, sexuelle Entwicklung und aktuelle Stresssituationen ein. Das soziale Niveau hingegen umfasst kulturelle und religiöse Einflüsse ebenso wie die familiäre und berufliche Situation. Der Faktor Droge wiederum wird unter anderem bestimmt von Art, Applikationsweise und Erreichbarkeit der Droge. Ein aktuelleres Modell, welches neben nicht-genetischen auch vermehrt genetische Entstehungsfaktoren berücksichtigt, ist das „Diathese-Stress-Modell“. Dieses von Tarter (Tarter, 1988) eingeführte Modell erklärt, wie hereditäre und umweltbedingte Faktoren hypothetischerweise zusammenwirken und im ungünstigen Fall eine Substanzabhängigkeit bewirken können. Nach diesem Modell wirken angeborene Formen des menschlichen Temperaments (Aktivitätsniveau, Emotionalität und Sozialität) bei der Genese von Abhängigkeit zusammen mit modulierenden Umgebungsfaktoren wie Erziehung, Freunde und kulturelles Umfeld.

1.2.2 Familienstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit

Die familiäre Häufung von Substanzabhängigkeit ist schon seit längerem bekannt. Explizite Familienstudien im Hinblick auf substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen werden

etwaseit der ersten Hälfte der 70er Jahre durchgeführt. Aufgrund mehrerer unabhängiger Studien (Meller et al., 1988; Merikangas et al., 1998; Rounsaville und Carroll, 1991) konnte Substanzabusus innerhalb der Familie als einer der stärksten Risikofaktoren für die Ausbildung einer stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung (siehe auch Tabelle 2) identifiziert werden.

Tabelle 2: Familiäre Substanzabhängigkeit als Risikofaktor für stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen (nach Merikangas et al., 1998)

<i>Abhängigkeitserkrankung des Probanden</i>	<i>Stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen bei Verwandten 1. Grades</i>
Alkohol	4 %
Cannabis	8 %
Kokain	10 %
Opiate	15 %
Kontrolle (keine)	1 %

In der Regel wird in Familienstudien das Risiko von Angehörigen (meist 1. und 2. Grades) von Abhängigkeitserkrankten berechnet, ebenfalls zu erkranken. Vergleicht man dieses Risiko mit dem Risiko der Allgemeinbevölkerung, so ergibt sich das sogenannte relative Erkrankungsrisiko. Das relative Erkrankungsrisiko liegt bei Angehörigen 2. Grades von Alkoholabhängigen etwa bei einem Faktor von zwei. Angehörige 1. Grades haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken. Angehörige von Abhängigen illegaler Drogen haben sogar ein circa achtfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Es gibt Hinweise darauf, dass bei illegalen Drogen die familiäre Belastung bei Frauen höher als bei Männern ist (Franke, 2003).

Darüber hinaus konnte im Zuge dieser Studien gezeigt werden, dass Alkoholabusus und Alkoholabhängigkeit offenbar unabhängig von anderen Erkrankungen innerhalb dieser Familien erfolgte. Die familiäre Häufung von Drogenabhängigkeit wiederum war unabhängig vom Vorliegen von Alkoholabhängigkeit oder Antisozialen Persönlichkeits-Störungen (ASPS, siehe Kapitel 1.5). Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die Entstehung beider Erkrankungen zumindest zum überwiegenden Teil auf voneinander unabhängigen Mechanismen beruht.

Die Tatsache, dass substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen familiär gehäuft auftreten ist für sich genommen jedoch kein Beweis für das Vorliegen genetischer Entstehungsfaktoren, da die untersuchten Individuen in der Regel auch mehr oder weniger den gleichen psychosozialen Umgebungsfaktoren ausgeliefert sind („shared environment“).

1.2.3 Zwillingsstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit

Erste klare und eindeutige Hinweise auf genetische Ursachen für stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen konnten durch Zwillingsstudien erbracht werden.

Genetisch identische homozygote Zwillinge werden mit heterozygoten bezüglich des konkordanten bzw. diskordanten Auftretens eines Phänotyps verglichen. Es wird vorausgesetzt, dass die familiären Umgebungsfaktoren für alle Zwillingspaare jeweils identisch sind, und dass individuelle, nicht-familiäre Risikofaktoren über die gesamte Stichprobe gleich verteilt sind.

Von den fünf ersten Zwillingsstudien bei Alkoholabhängigkeit, die in den Jahren 1981 bis 1992 veröffentlicht wurden, konnten nur zwei einen systematischen Rekrutierungsmodus aufweisen (Maier, 1996).

Höhere Konkordanzraten bei Homozygoten als bei heterozygoten Zwillingen weisen sowohl für Alkoholabusus als auch für Alkoholabhängigkeit auf einen bedeutenden genetischen Einfluss hin. Zudem legen diese Untersuchungen nahe, dass Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit nur unterschiedliche Ausprägungsgrade von „problematischem Alkoholkonsum“ darstellen. Die Konkordanzraten für Alkoholismus bei monozygoten männlichen Zwillingen liegt zwischen 26-59 % gegenüber einer Konkordanzrate von 12-36% bei heterozygoten Zwillingen. Das Erkrankungsrisiko für monozygote Zwillinge eines Alkoholkranken ist also bis zu 5-fach höher als für heterozygote Zwillingsgeschwister von Erkrankten. Während genetische Bedingungsfaktoren für Alkoholabhängigkeit bei Männern durch die Mehrzahl der Zwillingsstudien belegt werden konnte, ist das Ausmaß genetischer Einflüsse für Alkoholabhängigkeit bei Frauen weiter klärungsbedürftig (Konkordanzraten Homozygot: 8-26%; Heterozygot 5-13%). Aufgrund der Analyse der Varianz von Konkordanzraten gilt es jedoch als gesichert, dass familiäre Umgebungsfaktoren nur wenig zur Entstehung von Alkoholabhängigkeit beitragen. Andererseits scheinen individuumsspezifische Umgebungsfaktoren, wie belastende Lebensereignisse im Erwachsenenalter, einen ähnlich starken Effekt wie genetische Faktoren auszuüben.

Zwillingsstudien für illegale Drogen lieferten zum Teil uneinheitliche Ergebnisse. In der bisher größten Zwillingsstudie mit 3372 männlichen Zwillingspaaren erfüllten 10,1 % der untersuchten nichtklinischen Stichproben die DSM-III-R Kriterien für Drogenmissbrauch oder –abhängigkeit (Lebenszeitdiagnosen) (Tsuang et al., 1996). Die signifikanten Unterschiede in den Konkordanzraten Homozygoter (26,2 %) und Heterozygoter (16,5 %) deuten zwar auf genetische Risikofaktoren hin, für einzelne Drogen ergaben sich jedoch nur bei Marihuana- und Stimulanzienmissbrauch signifikante Unterschiede der Konkordanzraten. In einer an 500 homo- und 326 heterozygoten weiblichen Zwillingspaaren aus der Allgemeinbevölkerung durchgeführten Studie wiesen die Konkordanzraten hingegen erhebliche Unterschiede auf. Die größten Unterschiede wurden für Opioidabhängigkeit (50 % Homozygot, 0 % Heterozygot) beobachtet (Maier und Franke, 2003).

1.2.4 Adoptionsstudien bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit

Adoptionsstudien können als eine zu Zwillingsstudien komplementäre Untersuchungsmethode angesehen werden. Hier wird der Einfluss einer systematischen Variation der familiären Umgebungsfaktoren auf die Prävalenz von Abhängigkeitserkrankungen untersucht. Dabei bieten sich unterschiedliche Strategien an:

- 1) Es werden die Prävalenzraten von wegadoptierten Kindern von Erkrankten erfasst, und mit den Prävalenzraten einer Kontrollgruppe (wegadoptierte Kinder von nicht-Erkrankten) verglichen. Die Unterschiede in den Prävalenzraten werden als genetisch bedingt interpretiert.
- 2) Es werden die Prävalenzraten von biologischen Eltern von substanzabhängigen adoptierten Individuen mit denen der biologischen Eltern von nicht-erkrankten adoptierten Individuen verglichen. Die Prävalenzunterschiede gelten ebenfalls als genetisch bedingt.
- 3) Es werden die Prävalenzraten von wegadoptierten Kindern von substanzabhängigen Eltern mit den Prävalenzraten von nicht wegadoptierten Kindern derselben Eltern verglichen. Etwaige Unterschiede bei dieser Untersuchungsmethode werden als umgebungsbedingt angesehen.

Die im Rahmen von Adoptionsstudien mit Alkoholabhängigen beobachteten Erkrankungsraten schwanken zum Teil erheblich zwischen 19 und 61% für Männer sowie zwischen 2 und 50 % für Frauen. Aufgrund der geringen Prävalenz von Alkoholabhängigkeit bei Frauen ist eine Interpretation der durch die Adoptionsstudien erhaltenen Daten für die weiblichen Probanden jedoch schwierig.

In der sogenannten Stockholmer Adoptionsstudie konnten darüber hinaus erstmals zwei verschiedene Arten der Alkoholabhängigkeit identifiziert werden (Cloninger et al., 1981;

Cloninger et al., 1989). Der Typ I Alkoholismus ist durch ein höheres Erkrankungsalter (in der Regel über 24 Jahre) gekennzeichnet und tritt bei Männern und Frauen mit etwa gleicher Häufigkeit auf. Diese Art der Alkoholabhängigkeit geht normalerweise nicht mit antisozialem Verhalten einher, und genetische Entstehungsmechanismen spielen eine relativ geringe Rolle. Der Typ II Alkoholismus hingegen kommt fast ausschließlich bei Männern vor und ist durch eine hohe familiäre Belastung mit antisozialen und kriminellen Verhaltensweisen gekennzeichnet. Die Varianzanalyse der Prävalenzen deutet auf vorwiegend genetische Risikofaktoren hin.

Für die Abhängigkeit von illegalen Drogen wurde bisher nur wenige Adoptionsstudien publiziert (Cadoret et al., 1986; Cadoret et al., 1995b; Cadoret et al., 1996), die jedoch nicht zwischen den verschiedenen Substanzklassen unterscheiden. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse dieser Studien dahingehend, dass zwei prinzipielle genetische Übertragungswege für Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit existieren: Ein Übertragungsweg führt direkt von der Alkoholabhängigkeit der leiblichen Eltern zum Drogengebrauch bei den Nachkommen. Der andere Weg führt indirekt von einer antisozialen Persönlichkeitsstörung der Eltern über adoleszente Verhaltensstörungen zu einer antisozialen Persönlichkeitsstörung im Erwachsenenalter, die wiederum unter anderem Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit bedingt.

Zusammengefasst kann man aufgrund der verschiedenen Zwillings- und Adoptionsstudien einer Beteiligung genetischer Faktoren bei der Entstehung von Substanzabhängigkeit als gesichert ansehen, wobei der relative Anteil solcher Faktoren vom Geschlecht sowie von der Art der jeweiligen Erkrankung abhängig ist (Franke, 2003; Maier und Franke, 2003). Da durch solche Studien jedoch keine direkten Aussagen über die Art der jeweiligen genetischen Risikofaktoren gemacht werden können, werden vermehrt Studien erstellt, die molekularbiologische und genetische Methoden einschließen.

1.3 Identifizierung genetischer Risikofaktoren

Die Identifikation von Genen, die Missbrauch und Abhängigkeit von Drogen begünstigen bzw. bedingen können, ist ein Gegenstand der aktuellen psychiatrisch-genetischen Forschung. Die Suche nach solchen genetischen Faktoren wird dadurch erschwert, dass substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen komplexe Erkrankungen darstellen. Für die Probleme, die bei der

Identifizierung genetischer Risikofaktoren auftreten, stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

Komplexe Erkrankungen

Unter einer komplexen Erkrankung versteht man gemäß der Definition jeden Phänotyp, der nicht auf eine klassische Mendel'sche rezessive oder dominante Vererbung eines einzigen Gen-Lokus zurückzuführen ist (Lander und Schork, 1994).

Die Gen-Kartierung und Gen-Identifizierung von monogenen Erkrankungen ist relativ einfach, da ein bestimmter Phänotyp durch das Auftreten einer einzelnen Mutation hinreichend erklärt werden kann. Es existiert für solche Erkrankungen also ein genetisches Modell, wie die Erkrankung auf nachkommende Generationen vererbt wird. Für komplexe Erkrankungen kann mit den Methoden der formalen Stammbaumanalyse nur ein hypothetisches genetisches Modell (mittels statistischer Wahrscheinlichkeiten) aufgestellt werden. Risikogene oder genetische Marker für komplexe Erkrankungen zu ermitteln, ist aufgrund des unbekannten Übertragungsmodus extrem schwierig.

Stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen werden ebenfalls den komplexen Erkrankungen zugerechnet, da neben biologisch-genetischen Faktoren z.B. soziale, kulturelle und individuumsspezifische Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen. Aufgrund der hohen individuellen, gesellschaftlichen und sozioökonomischen Relevanz stoffgebundener Abhängigkeitserkrankungen (und anderer komplexer Erkrankungen) ist jedoch der Aufwand gerechtfertigt, Methoden zu entwickeln und anzuwenden, die die Interaktion zwischen Genotyp und Phänotyp untersuchen. Im Folgenden sollen die wichtigsten Schwierigkeiten, die bei der genetischen Kartierung komplexer Krankheiten auftreten, kurz dargestellt werden.

Unvollständige Penetranz und Phänokopie

Es kommt vor, dass einige Individuen trotz des Vorhandenseins eines Risiko-Gens, welches sie für eine bestimmte Krankheit prädisponiert, niemals an dieser Krankheit leiden werden (unvollständige Penetranz). Andererseits können auch Individuen durch Zufall oder durch Umwelteinflüsse eine solche Krankheit bekommen, obwohl sie keine Gen-Mutation aufweisen, die normalerweise eine solche Krankheit erst wahrscheinlich macht. In diesem Falle spricht man von Phänokopie.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass der Genotyp an einem bestimmten Locus zwar die Wahrscheinlichkeit einer (komplexen) Krankheit beeinflusst, jedoch nicht deren Ausbruch

eindeutig festlegt bzw. ausschließt. Die Penetranz Funktion $f(G)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit einer Krankheit für den Genotyp G und hängt in der Regel auch von nicht-genetischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Umwelteinflüssen ab.

Genetische Heterogenität

Viele biochemische Abläufe im menschlichen Körper benötigen eine ganze Reihe von hintereinander geschalteten Enzymen. Wenn auch nur ein einziges Enzym aus einer solchen Kette wegen eines genetischen Defektes inaktiv ist, so kann es jeweils zu einem annähernd identischen klinischen Phänotyp führen. Anders gesagt, würden in einem solchen Fall Mutationen in zwei voneinander unabhängigen Genen, die möglicherweise sogar auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind, zur gleichen Krankheit führen.

Für den medizinischen Genetiker ist es jedoch in der Regel nicht möglich, herauszufinden, ob Patienten aufgrund unterschiedlicher genetischer Defekte an ein und derselben Krankheit leiden, wenn die krankheitsauslösenden Gene noch nicht kartiert sind. Würde man also zwei kranke Individuen mit einem Gesunden vergleichen, so müssen diese Individuen nicht zwingendermassen den gleichen Genotyp aufweisen.

Polygene Vererbung

Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen, die auf die Mutation eines einzigen Gens zurückgeführt werden können, spricht man von polygenen Erkrankungen, wenn mehrere Mutationen verschiedener Gene gleichzeitig erst zu einem krankhaften Phänotyp führen.

Dies erschwert die genetische Kartierung solcher Erkrankungen, da kein Gen-Lokus für sich alleine betrachtet als Krankheits-auslösender Faktor identifiziert werden kann.

Hohe Frequenz von krankheitsverursachenden Allelen

Eine weitere Erschwernis, die bei der genetischen Kartierung von Krankheiten auftreten kann, ist, wenn ein krankheitsauslösendes Allel mit einer hohen Frequenz in der Bevölkerung auftritt. Dies gilt selbst für Krankheiten, die den einfachen Mendel'schen Gesetzen folgend vererbt werden. Bei häufigen Erkrankungen wird nämlich häufig das zugrundeliegende Allel von mehreren Vorfahren in eine Familie eingebracht. So kann es vorkommen, dass einige Individuen homozygot für dasselbe krankmachende Allel sind. Bei einer Vererbung an die Nachkommen kann jedes dieser beiden Allele vererbt werden. Eine Zuordnung eines Genlokus zur entsprechenden Krankheit ist dann erschwert.

1.3.1 Untersuchung der genetischen Vulnerabilität bei Suchterkrankungen

Genetische Kopplungsstudien

Zur Untersuchung von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen als genetisch beeinflusste psychiatrische Krankheiten stehen neben den Methoden der transgenen Maustechnologie, die hier nicht näher diskutiert werden sollen, prinzipiell zwei sich z.T. ergänzende Methoden zur Verfügung. Dies sind zum einen klassische genetische Kopplungsstudien innerhalb von betroffenen Familien. Für solche Kopplungsstudien von komplexen Erkrankungen müssen jedoch Daten über Penetranz, Phänotopierate, Vererbung und Frequenz der krankmachenden Allele bekannt sein bzw. im Rahmen statistischer Modelle geschätzt werden.

Zur Zeit liegen bereits einige Kopplungsstudien zur Alkoholabhängigkeit vor (Long et al., 1998; Reich et al., 1998; Windemuth et al., 1999). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die sogenannte COGA-Studie (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism), aus der auch zukünftig entscheidende Kopplungsbefunde hervorgehen werden.

Kopplungsstudien zu Abhängigkeitserkrankungen illegaler Substanzen und insbesondere der Opiatabhängigkeit wurden bisher kaum beschrieben. Dies liegt zum einen an der geringen Häufigkeit von illegalen Abhängigkeitserkrankungen sowie an der Schwierigkeit, mehrfach von einer illegalen Abhängigkeit betroffene Familien zu rekrutieren (Franke, 2000).

Genetische Assoziationsstudien

Die zweite Methode stellen genetische Assoziationsstudien dar, die statt auf der Betrachtung eines familiären Erbgangs auf einem genetischen Vergleich von betroffenen und nicht-betroffenen Kontroll-Individuen einer Population basieren. Eine mehr als zufällige Häufung eines bestimmten Allels in der Gruppe der von der Krankheit betroffenen Individuen wird mit der Krankheit in Verbindung gebracht (assoziiert). Hierbei kommt der Wahl der Kontrollgruppe eine entscheidende Bedeutung zu.

Taucht im Kollektiv der Patienten ein bestimmter DNA Polymorphismus oder ein bestimmtes Allel häufiger auf, als im Kollektiv der Kontroll-Individuen, so wird die Krankheit der Patienten mit diesem vermehrt auftretenden Allel assoziiert. Bedingung ist jedoch, dass die beobachtete Häufung als statistisch signifikant eingestuft wird. Dafür werden willkürliche Ein- und Ausschlussgrenzen festgelegt, die üblicherweise bei 95%iger oder aber bei 99%iger Wahrscheinlichkeit liegen.

Obwohl prinzipiell jeder DNA Polymorphismus einer Assoziationsstudie unterworfen werden kann, ist es zweckmäßig, zunächst Variationen von Genen zu untersuchen, die eine wissenschaftlich nachvollziehbare biologische Beziehung zu der betreffenden Krankheit haben. Für die Opiatabhängigkeit können das z.B. Gene von Opioidrezeptoren sein (z.B. das μ -Opioidrezeptorgen OPRM1), da man annimmt, dass der μ -Opioidrezeptor (MOR) wesentlich an der positiven Verstärkerwirkung von Opiaten beteiligt ist (Sora et al., 1997). Die gezielte Untersuchung von Polymorphismen innerhalb solcher Kandidatengene begrenzt den Aufwand solcher Untersuchungen, birgt jedoch auch die Gefahr, wichtige genetische Vulnerabilitätsfaktoren zu übersehen. Nicht zuletzt wegen der relativ einfachen Durchführbarkeit und guten Zugänglichkeit zu geeigneten Probanden-Kollektiven haben Assoziationsstudien mit möglichen Kandidaten-Genen im Vergleich zu den klassischen Kopplungsstudien in den vergangenen Jahren eine wesentlich größere Bedeutung erlangt (Bruun und Ewald, 1999). Durch den Einsatz der Mikrochip- bzw. Mikroarray-Technologie wurden jedoch insbesondere in jüngster Zeit auch chromosomen- und sogar genomweite Assoziationsstudien möglich. So konnten z.B. gleichzeitig 1340 SNPs auf einem 18 Megabasen großen Abschnitt auf Chromosom 7, der in einer zuvor durchgeführten Kopplungsstudie mit Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht werden konnte, betrachtet werden. Dabei wiesen acht SNPs eine signifikante Assoziation mit Alkoholabhängigkeit auf. Vier von diesen SNPs wiederum befanden sich auf oder nahe dem ACN9-Gen, dessen Funktion nicht bekannt ist, das jedoch möglicherweise für ein im weiteren Sinne an der Glykolyse beteiligtes Protein kodiert. (Dick et al., 2008) In einem anderen Beispiel wurde eine genomweite Betrachtung von SNPs an 104 Patienten aus einem US-amerikanischen Methadonprogramm (die zuvor als Opiatabhängig diagnostiziert wurden) und 101 Kontrollprobanden, die wie die Patienten allesamt kaukasischer Abstammung waren, durchgeführt. Dabei waren lieferten drei unterschiedliche Mutationen auf einem Intron des Transkriptionsfaktors Myokardin die stärksten Assoziationsbefunde für Opiatabhängigkeit ($p = 0,000022$ bis $0,00008$). (Nielsen et al., 2008) Andererseits lieferte diese Studie jedoch auch weitere Hinweise für eine Rolle des μ -Opioidrezeptorgens (OPRM1) bei der Entstehung von Opiatabhängigkeit, wodurch davon unabhängig durchgeführte Studien mit diesem Befund weiter untermauert werden konnten.

1.3.2 Fall-Kontroll Studien

Wie bereits vorangehend angedeutet, werden für Fall-Kontroll Assoziationsstudien bekannte Polymorphismen von pathophysiologisch relevanten Genen bei erkrankten Individuen mit denen von Gesunden verglichen. Dabei wird untersucht, ob ein bestimmtes Allel signifikant häufiger bei der Gruppe der von der Krankheit betroffenen Individuen vorkommt als in der gesunden Kontrollgruppe.

Hierbei besteht grundsätzlich das Problem sogenannter populationsspezifischer Stratifikationsartefakte: Würde man z.B. die betroffenen Individuen vorzugsweise aus einer bestimmten ethnischen Gruppe rekrutieren, und die gesunden Individuen wiederum aus einer anderen ethnischen Gruppe, so würde man irrtümlich eine ganze Reihe von phänotypisch irrelevanten Polymorphismen mit der betreffenden Krankheit in Verbindung bringen. Eine Krankheit, die in einer bestimmten Subpopulation am häufigsten auftritt, wird daher auch mit jedem Allel assoziiert werden, welches mit einer besonders hohen Frequenz in derselben Subpopulation auftritt.

Das Problem von falsch-positiven Assoziationen nimmt mit der Größe des zu untersuchenden Kollektivs zu, so dass insbesondere die Suche nach Krankheits- *loci* mit einem niedrigen relativen Risiko (was bei komplexen Erkrankungen wie Abhängigkeitserkrankungen der Fall ist), die eigentlich die Erhebung von sehr großen Proben erfordert, wesentlich erschwert wird.

In der Praxis wird zwar darauf geachtet, solche Fehler so weit wie möglich zu minimieren, dennoch äußert sich das Stratifikationsproblem in einer unscharfen Abgrenzung der mit einer Krankheit assoziierten Gen-Regionen. Daher wurden mitunter Daten, welche aus Fall-Kontroll Assoziationsstudien von Kandidatengenen hervorgingen, wegen ihrer oftmals geringen *a priori* Relevanz heftig kritisiert (Bacanu et al., 2000).

1.3.3 Methoden zur Minimierung von Stratifikationseffekten

Um die Anzahl von falsch-positiven Assoziationen so gering wie möglich zu halten wurden verschiedene Methoden entwickelt, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

1) Genomische Kontrolle (GC)

Die Methode der genomischen Kontrolle (*genomic control*, GC) wurde 1999 von Devlin und Roeder entwickelt (Devlin und Roeder, 1999). Devlin und Roeder stellen die These auf, dass Fall-Kontrollstudien dann den Familien-basierten vorzuziehen sind, wenn die Bevölkerungs-

Substruktur vernachlässigbar ist. Die Methode der genomischen Kontrolle versucht daher, den Grad von Stratifikationseffekten zu quantifizieren und die Signifikanzkriterien entsprechend anzupassen.

2) *Structured Population Association Test (STRAT)*

Pritchard entwickelte einen Test (*Structured Population Association Test*, STRAT), der es ermöglichen soll, selbst bei Vorliegen von Populationssubstrukturen statistisch valide Assoziationenstudien durchzuführen (Pritchard et al., 2000). Die Assoziationstests werden innerhalb einzelner, als solche identifizierter Subpopulationen vollzogen.

3) *Assoziation ohne festgelegte Kandidaten-loci mit Hilfe der Mikroarray Technologie*

Für genetische Assoziationsstudien werden in der Regel ein mit der zu untersuchenden Krankheit in einer nachvollziehbaren biologischen Verbindung stehendes Gen und seine Varianten untersucht, da dies den Genotypisierungsaufwand in Grenzen hält. Dies ist mit der Gefahr verbunden, wichtige DNA Abschnitte zu übersehen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass genomweite (Assoziations-) Untersuchungen unter Zuhilfenahme von *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) als genetische Marker prinzipiell möglich sind und daher möglicherweise in absehbarer Zukunft zum Standard für Assoziationsstudien werden könnten (Wang et al., 1998). Als SNPs sind Positionen auf der DNA definiert, an denen zwei alternative Basen mit einer Häufigkeit von mehr als einem Prozent in der gesamten menschlichen Bevölkerung vorkommen (siehe dazu auch Kapitel 1.3.1).

4) *Parallelisierte Vergleichsgruppen*

Eine besonders nahe liegende Methode zur Minimierung von Stratifikationseffekten ist das sogenannte parallelisierte Studiendesign (engl. „*matched study design*“). Man versucht hierbei schon im Vorfeld durch eine einschränkende Auswahl an Probanden zu erreichen, dass sich Patienten und Kontrollpersonen im Idealfall nur in dem zu untersuchenden Kriterium, also hinsichtlich des Vorhandenseins einer komplexen Erkrankung, unterscheiden.

Beispielsweise stellten Franke et al. kürzlich einen neuen Zugang zur Probenerhebung bei Opioid-Abhängigkeitserkrankungen vor, der auf dem Prinzip des parallelisierten Studiendesigns beruht: Zum Vergleich wurden sowohl die opiatabhängigen Individuen, als auch die nicht-abhängige Kontrollgruppe aus Inhaftierten, die nach dem deutschen Betäubungsmittelgesetz (BtmG) verurteilt waren, rekrutiert. Auf diese Weise könnten sogar unterschiedliche soziale Hintergründe der Probanden bis zu einem gewissen Grad minimiert werden.

1.3.4 Familienbasierte Assoziationsstudien unter Zuhilfenahme von Eltern-Nachkommen Trios

Eine Alternative zu den klassischen Fall-Kontrollstudien stellen familienbasierte Assoziationsstudien dar. Im einfachsten Fall, bei der von Falk und Rubinstein entwickelten *haplotype relative-risk* Methode (Falk und Rubinstein, 1987), werden zur Vermeidung genetischer Stratifikationseffekte die Allele der Patienten nicht mit den entsprechenden Allelen zufällig ausgewählter Kontrollpersonen verglichen. Stattdessen werden die Allele des Kandidatengens mit den nicht-übertragenen Allelen (Haplotypen) der leiblichen Eltern verglichen. Die nicht übertragenen Allele der Eltern stellen somit eine Art „interne Kontrolle“ dar. Der Vorteil derartiger Studien liegt darin, dass populationsspezifische Stratifikationsartefakte kaum eine Rolle spielen und weniger falsch-positive Assoziationen erwartet werden.

Die wohl am weitesten verbreitete statistische Methode zur Errechnung der Assoziation im Rahmen von familienbasierten Assoziationsstudien ist der auf Arbeiten von Terwilliger und Ott (Terwilliger und Ott, 1992) basierende und von Spielman et al. (Ewens und Spielman, 1985) entwickelte *transmission disequilibrium test* (Transmissions Ungleichgewichts Test), TDT. Dieser Test sucht nach unproportionaler Transmission von Hochrisiko- gegenüber Niedrigrisikoallelen von heterozygoten Eltern auf betroffene Nachkommen. Die erwartete Wahrscheinlichkeit der Transmission eines Allels an ein betroffenes Kind unter Annahme der Nullhypothese, dass keine Assoziation zwischen Kandidatengen und Krankheit besteht, ist für jedes Allel jeweils 50%. Im Falle einer kausalen Rolle des Allels bei der Krankheitsentwicklung sollte die Transmission 50% übersteigen. Wie bei allen derartigen statistischen Tests legt man zuvor eine Irrtumswahrscheinlichkeit fest, ab deren Unterschreiten die erhaltenen Daten als signifikante Ergebnisse gelten. Die Signifikanzschwelle beträgt üblicherweise $p = 0,05$.

Trotz der offensichtlichen Vorteile bei der Untersuchung von Eltern-Kind-Trios bestehen jedoch auch mehrere gewichtige Nachteile: Erstens müssen deutlich mehr Individuen genetisch untersucht werden. Dieser Umstand kann die Kosten einer Studie erhöhen. Zweitens ist auch der Aufwand der Rekrutierung von Eltern-Nachkommen Trios bedeutend höher. Während die Patienten meist ohnehin stationär verfügbar sind, muss für die Rekrutierung der Patientenelementen nicht nur das Einverständnis von Patienten und Eltern gleichermaßen eingeholt werden, es müssen auch z.T. Aufwandsentschädigungen und Reisekosten gezahlt werden und vieles mehr. Der letzte, aber wahrscheinlich gewichtigste Nachteil ist die aus den unterschiedlichsten Gründen (z.B. auch Tod eines Elternteils) stets geringere Anzahl der Stichproben von Eltern-

Nachkommen-Trios im Vergleich zu den jeweils möglichen Probandenzahlen bei Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie. Dadurch wird die Studie auf eine Untergruppe der prinzipiell verfügbaren Probanden begrenzt, wodurch auch die Gefahr der Selektion von Patienten mit bestimmten Eigenschaften, die nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv der Erkrankten sind besteht. Dies können soziodemographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildung, sozialer Status etc.) und möglicherweise auch unbekannte genetische Faktoren sein.

1.4 Potentielle genetische Bedingungsfaktoren bei der Entstehung von Substanzabhängigkeit

Neurobiologische Aspekte der substanzgebundenen Abhängigkeit

Klassische genetische Assoziationsstudien verlangen aus den vorangehend angeführten Gründen, genetische Modelle bzw. Kandidatengene. Diese Kandidatengene sollten in einem wissenschaftlich plausiblen Zusammenhang mit der entsprechenden Krankheit stehen.

Neurobiologische Mechanismen spielen vielfach eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen und bei den bekannten klinischen Problemen, wie z.B. einem Rückfall auch nach längeren Abstinenzphasen. Aus diesem Grunde ist bei den substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen die Erforschung solcher neurobiologischer Abläufe nach der Einnahme von bewusstseinsverändernden Stoffen von besonderem Interesse.

Das Verlangen nach der abhängigmachenden Substanz kann auch nach längeren Phasen der Abstinenz durch bestimmte mit der Droge in Verbindung stehende Stimuli oder „cues“ induziert werden. Dies ist auf konditionierte Lernprozesse zurückzuführen, die zum Beispiel durch den Anblick einer Injektionsnadel bei Opiatabhängigen zu physiologischen Reaktionen führen können, die auch im Zusammenhang mit einem akuten Entzug beobachtet werden. Solche Phänomene sind für eine Erklärung von Rückfällen in frühere Abhängigkeitserkrankungen potentiell von Bedeutung (McLellan et al., 1986).

Die neuronalen Mechanismen, die den Übergang vom gelegentlichen Substanzgebrauch zur Substanzabhängigkeit bewirken, sind noch weitgehend unbekannt. In der letzten Zeit ist es jedoch vor allem mit der Hilfe von Tiermodellen gelungen, einige dieser neurobiologischen Mechanismen ansatzweise zu verstehen (De Vries und Shippenberg, 2002). So gilt mittlerweile als gesichert, dass z.B. Opiate auf das Belohnungssystem des Gehirns wirken, indem sie als Affektoren für m-, aber auch für d-Rezeptoren positive Verstärker-Effekte entfalten können

(Nestler, 2001). Andererseits werden durch einen Entzug von Opiaten auch deren negative Verstärker-Effekte, die vor allem durch m-, k- und d-Rezeptoren vermittelt werden, ausgelöst (Nestler, 2001). Darüber hinaus zeigten Tierversuche, dass dopaminerge Neuronen durch Substanzen wie Alkohol, Opiate und Psychostimulanzien in besonderem Maße aktiviert werden können (s. Kapitel 1.4.1). Diese Aktivierung könnte durch dopaminerge Rezeptoren vermittelt werden. Ähnliche neurobiologische Mechanismen sind auch im Zusammenhang mit einer chronischen Kokaineinnahme beschrieben worden (Unterwald, 2001). Kokain kann demnach bei chronischer Einwirkung zu einer deutlichen Beeinflussung der Expression verschiedener Opioidrezeptoren führen. Die z.B. aus einem Opioidentzug resultierenden negativen Verstärker-Effekte äußern sich in einem unstillbaren Verlangen, „craving“ (engl.: Sehnsucht), nach der betreffenden Substanz und führen zur erneuten Einnahme derselben.

Im Folgenden sollen verschiedene neurobiologisch nachvollziehbare Kandidatengene sowie einige auf diesen basierende Assoziationsstudien bei Abhängigkeitserkrankungen kurz vorgestellt werden (Duaux et al., 2000).

1.4.1 Dopaminerge Rezeptorvarianten als potentielle Bedingungsfaktoren für Drogenabhängigkeit

Das dopaminerge System gilt als guter Kandidat bei der Suche nach Bedingungsfaktoren für Drogenabhängigkeit. Alkohol, Opiate und andere Psychostimulanzien erhöhen im Tierversuch die Aktivität von dopaminergen Gehirnregionen, die mit Belohnungs- und Verstärker-Effekten in Verbindung gebracht werden. Tatsächlich konnte das homozygote Vorliegen einer bestimmten Variante des dopaminergen DRD1-Rezeptorgens mit der Nutzung von Drogen assoziiert werden (Comings et al., 1997). Weitere Studien assoziieren Varianten der Rezeptorgene DRD2, DRD3 und DRD4 mit dem Vorhandensein verschiedener Abhängigkeitserkrankungen. Lange Zeit konnten die meisten dieser Studien nicht durchgängig repliziert werden (Duaux et al., 2000). Eine aktuellere Arbeit berichtet über die Assoziation von spezifischen Haplotypen des DRD2-Gens mit der Vulnerabilität für Heroinabhängigkeit in chinesischen Patienten (Xu et al., 2004). In der parallel getesteten deutschen Stichprobe wurden zwei Haplotypen hingegen mit einem niedrigeren Risiko für Heroinabhängigkeit assoziiert. In neueren Publikationen wird über die Assoziation des DRD1 Gens mit Alkohol- (Batel et al., 2008) und Nicotinabhängigkeit (Huang et al., 2008b) berichtet. Mehrere neuste Studien konnten das DRD2 Gens mit Alkoholabhängigkeit

assoziiieren.(Dick et al., 2007; Hill et al., 2008; Yang et al., 2007)Darüber hinaus wurde auch eine Assoziation des DRD3 Gens mit Nikotinabhängigkeit gefunden.(Huang et al., 2008c)

1.4.2 Andere Neurotransmittergene die mit Substanzabhängigkeit in Verbindung gebracht werden

Mutationen auf dem GABA-Rezeptor konnten im Rahmen der COGA-Studie mehrfach statistisch signifikant mit Drogenabhängigkeit assoziiert werden.(Agrawal et al., 2006; Fehr et al., 2006) In detaillierteren COGA-Studien gelang auch eine Assoziation mit bestimmten Formen des Alkoholkonsums bzw. der Alkohol-Konsumgeschichte bei Alkoholabhängigen mit Mutationen auf dem GABRA1- (Dick et al., 2006a) bzw. GABRA2-Rezeptorgenen (Dick et al., 2006b).

In einer Studie an Patienten mit suizidalem Verhalten und früh manifestiertem Alkoholismus konnte ein deutlich verminderter Serotoninsatz festgestellt werden. Eine daraufhin durchgeführte vorläufige Studie assoziierte in der Tat einen Polymorphismus des Gens der Tryptophan-2,3-dioxygenase, dem Enzym, welches den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Serotoninbiosynthese katalysiert, mit Drogenabhängigkeit (Comings et al., 1996). Eine weitere Studie lieferte einen positiven Befund für eine Variante des Serotonin- Transportergens bei Alkoholabhängigen (Sander et al., 1998). Diese Befunde konnten zunächst in größer angelegten Assoziationsstudien nicht repliziert werden (Duaux et al., 2000). Erst kürzlich konnte eine Studie Mutationen auf dem Serotoninrezeptor Gen 5-HTA2 mit Alkoholabhängigkeit und Heroinabhängigkeit assoziieren.(Saiz et al., 2008)

1.4.3 Die Gene des opioidergen Systems als Kandidaten für genetische Assoziationsstudien

Genetische Varianten des opioidergen Systems bei Suchterkrankungen

Bei der Suche nach genetischen Bedingungsfaktoren für Opioidabhängigkeitserkrankungen haben naturgemäß die Gene des opioidergen Systems und ihre Polymorphismen bzw. Varianten einen besonderen Stellenwert. Varianten des opioidergen Systems werden aber auch als Risikogene für andere Abhängigkeitserkrankungen diskutiert. Die charakteristischen Effekte von Opioiden, wie Analgesie, Sedation, Euphorie/Depression, Atemnot, Belohnung und Abhängigkeit werden durch die Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren reguliert. Unter der Annahme, dass genetische Varianten von Opioidrezeptorgenen das Risiko für die Entstehung von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen beeinflussen können (Berrettini et al., 1997), wurden eine Reihe von

genetischen Assoziationsstudien in den letzten Jahren durchgeführt (Übersichtsarbeiten: (Franke, 2000; Mayer und Holtt, 2001)). Neuere Ergebnisse dazu liefert hier vor allem die COGA-Studie. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurde der Einfluss verschiedener SNPs der Opioid Rezeptorgene OPRM1, OPRK1 und OPRD1 auf die Wirksamkeit einer Naltrexon-Behandlung auf Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht. (Gelernter et al., 2007) Diese Studie zeigte jedoch keinerlei Assoziation zwischen Opioidrezeptor-Varianten und einem etwaigen Behandlungserfolg mit Naltrexon. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie an amerikanischen Ureinwohnern eine Assoziation zwischen verschiedenen SNPs des OPRM1-Gens und der subjektiven Auswirkung von konsumierten Alkohol festgestellt werden (Ehlers et al., 2008).

Man kennt bisher vier verschiedene Opioidrezeptor-Typen, welche zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren zählen und durch endogene Neuropeptide, wie β -Endorphin, Enkephalin, und Dynorphin aktiviert werden. Die meisten klinisch eingesetzten Opioide, wie Morphin, Methadon und Fentanyl jedoch entfalten ihre Wirkung durch die Bindung an den μ -Opioidrezeptor. So wurden auch Heroin und Morphin-6 β -glucuronid, ein noch stark agonistisch wirksamer Metabolit des Morphins, als Liganden der μ_3 -Rezeptorvariante postuliert (Rossi et al., 1995). Dadurch stellt vor allem das den μ -Rezeptor kodierende OPRM1-Gen ein vielversprechendes Zielgen für Assoziationsstudien bei Abhängigkeitserkrankungen von Opiaten und anderen Stoffen dar (Kranzler et al., 1998). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die bekannten Opioidrezeptoren und ihre endogenen Liganden.

Tabelle 3: Opioidrezeptoren und endogene Liganden (nach: Franke, 2000)

Vorstufen	Proopiomelanocortin	Proenkephalin	Prodynorphin	Pronociceptin
endogene Liganden	Endorphin Endomorphin 1,2 ↓	Enkephalin ↓	Dynorphin ↓	Nociceptin ↓
Opioid-Rezeptoren	μ	δ	κ	orphan
G-Protein gekoppelte Rezeptoren	(MOR)	(DOR)	(KOR)	(ORL)
Lokalisation des Rezeptorgens	OPRM1 6q24	OPRD1 1q34	OPRK1 8q11	OPRL1 20q13
Polymorphismus identifiziert	ja	ja	ja	Nein
Assoziationsstudien durchgeführt	ja	ja	ja	Nein

Durch im großen Maßstab durchgeführte Sequenzierungsinitiativen konnten bislang acht Einzelnukleotidpolymorphismen identifiziert werden (Hoehe et al., 2000; LaForge et al., 2000), die einen Einfluss auf die Aminosäuresequenz der entsprechenden Rezeptoren ausüben. Unter beschriebenen OPRM1-Mutanten bzw. Polymorphismen erscheint jedoch zunächst die +118A/G Mutation auf Exon 1 besonders interessant. Diese Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch im μ-Rezeptor. Funktionelle Studien mit dem varianten Protein konnten zunächst auch eine verstärkte Anbindung von β-Endorphin und eine verstärkte Signalübertragung an diesem Rezeptor in entsprechend genetisch behandelten Zellen nachweisen (Bond et al., 1998). Andere zelluläre Untersuchungen konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen. In transient behandelten COS-Zellen konnten keine Unterschiede zwischen der +118A/G Rezeptor-Variante und dem Wildtyp-Rezeptor hinsichtlich Ligand-bindung und Funktion beobachtet werden (Befort et al., 2001). Eine erst kürzlich durchgeführte Studie in humanen embryonalen Nierenzellen (HEK 293 Zellen) hat neben Bindungs- und Aktivitätsuntersuchungen auch die Agonist-vermittelte Endozytose sowie Desensitivierung und Resensitivierung der Variante und des Wildtyp-Rezeptors zum Gegenstand (Beyer et al., 2004). Der Gebrauch von immer größeren

Substanzmengen ist ein wichtiges Kriterium für das Vorliegen einer Abhängigkeitserkrankung. Untersuchungen zur Desensitivierung von Rezeptoren können daher eine sinnvolle Ergänzung zu reinen Bindungsstudien von Agonist und Rezeptor sein. Die Desensitivierung von G-Protein gekoppelten Rezeptoren verläuft über eine Phosphorylierung einer intrazellulären Rezeptordomäne, was zu einer Anbindung des Proteins β -Arrestin führt (Ferguson et al., 1996). Das gebundene β -Arrestin führt zu einer Entkopplung des Rezeptors von dem G-Protein und letztendlich zu einer Endozytose des Rezeptors, welcher dann nach einer gewissen Zeit wieder seinen Platz in der Zellmembran einnehmen kann (Resensitivierung). In der erwähnten Studie konnten in HEK293 Zellen jedoch keinerlei Unterschiede hinsichtlich Agonistbindung, Funktionalität und Rezeptordesensitivierung festgestellt werden (Beyer et al., 2004).

Möglicherweise sind solche offensichtlichen Widersprüche auf die verschiedenen genutzten Zelltypen zurückzuführen, jedoch bleiben solche *in vitro* durchgeführten Untersuchungen letztlich ohne klare Aussagekraft.

Erste Hinweise sprechen für eine *in vivo* Relevanz dieser Mutation durch eine veränderte Morphin-6 β -glucuronid Antwort (Holtt, 2002). In einer weiteren Studie an Menschen konnte gezeigt werden, dass Morphin-6- β -glucuronid eine geringere Aktivität bei Trägern der +118A/G Mutante aufweist (Lotsch et al., 2002b). Eine Akkumulation dieses aktiven Metaboliten bei Patienten mit Niereninsuffizienz (renal dysfunction) kann zu toxischen Effekten nach chronischer Morphinbehandlung führen. Offenbar ist die +118A/G Mutante ein protektiver Faktor gegen Opioidtoxizität durch Morphin-6- β -glucuronid Akkumulation, da in einer weiteren Studie +118A/G-homozygote Patienten mit Niereninsuffizienz hohe Plasmakonzentrationen dieses Metaboliten nach Morphingabe tolerierten (Lotsch et al., 2002a).

Heroinabhängige Patienten mit der +118A/G Variante reagieren zudem mit einer geringeren Cortisolausschüttung auf die intravenöse Gabe des MOR- Antagonisten Naloxon (Hernandez-Avila et al., 2003). Alkoholabhängige Patienten mit diesem Polymorphismus, die während des Entzugs mit Naltrexon behandelt wurden, wiesen eine deutlich verbesserte Rückfallstatistik auf als Patienten mit der Wildtypvariante und Patienten, denen nur ein Placebo verabreicht wurde (Oslin et al., 2003). Darüber hinaus berichtet eine aktuelle postmortem-Untersuchung an Gehirnbiopsien über eine Assoziation zwischen dem +118A/G Genotyp und veränderten Enkephalin- und Dynorphin-Expressionsspiegeln in verschiedenen Hirnregionen von Heroinnutzern (Drakenberg et al., 2006).

Studien hinsichtlich einer möglichen Assoziation der +118A/G Variante mit dem Auftreten von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen (Bart et al., 2004; Bart et al., 2005; Gelernter et al., 1999; Tan et al., 2003; Town et al., 1999) zeigen jedoch uneinheitliche Ergebnisse (van der Zwaluw et al., 2007). In einer ersten familienbasierten Assoziationsstudie bei Opiatabhängigkeit konnten Franke et al. keine bevorzugte Übertragung weder des A- noch des G-Allels von den Eltern auf die opiatabhängigen Nachkommen beobachten (Franke et al., 2001). In einer Studie an 213 US-amerikanischen Patienten afrikanischer (89) und europäischer Abstammung (124) und einer entsprechend ausgesuchten Kontrollgruppe konnte ebenfalls keiner der fünf betrachteten SNPs auf dem OPRM1-Gen mit dem Vorliegen einer Opioidabhängigkeits-erkrankung assoziiert werden. (Crowley et al., 2003) Hingegen wies in einer erst kürzlich publizierten mit 156 indischen Patienten durchgeführten Untersuchung die A118G Mutation eine hochsignifikante Assoziation ($p < 0.0001$) mit Opiatabhängigkeit auf (Kapur et al., 2007). Wie bereits zuvor erwähnt, wurden ebenfalls erst kürzlich bei einem genomweiten SNP-Screening an Patienten mit Opiatabhängigkeit erneut Hinweise für eine Beteiligung des OPRM1-Gens an der Krankheitsgenese erhalten. (Nielsen et al., 2008)

Einen neuen Hinweis auf die Rolle des OPRM1-Gens bei der Entstehung von Opiatabhängigkeit könnte eine aktuelle Studie an zwei verschiedenen Maus-Linien liefern. Beide Mauslinien weisen eine unterschiedliche Präferenz für angebotenes Morphin-haltiges Wasser. Interessanterweise wurde eine unterschiedliche Expressionsrate des μ -Opioid-Reszeptors beobachtet. Wenn diese Allele in Zellen künstlich exprimiert wurden waren jedoch keine Unterschiede feststellbar, auch bei Gabe von Morphin zum Kulturmedium. Die Arbeit kommt zu dem (spekulativen) Schluss, dass vermutlich zelltyp-spezifische Transkriptionsfaktoren die unterschiedliche OPRM1 Expressionsraten und die damit unterschiedlichen Morphin-Präferenzen der Mäuse erklären können. (Doyle et al., 2007)

Ein anderer Ansatz besteht darin, nicht einen bestimmten SNP auf eine Assoziation mit Abhängigkeitserkrankungen zu untersuchen, sondern Haplotypen, also längere Abschnitte auf einem Zielgen, die mehrere bekannte Polymorphismen abdecken. Auf diese Weise konnte eine positive Assoziation zwischen Haplotypen bzw. bestimmten Mustern oder Kombinationen von SNPs auf dem OPRM1 Gen und (Heroin- und Kokain-) Abhängigkeitserkrankungen hergestellt werden (Hoehe et al., 2000). Nach einem ähnlichen Ansatz konnten J. Gelernter und Kollegen in einer sehr großen Studie das -2044 A Allel, bzw. Haplotypen, die die -2044 A Variante

enthielten, mit Alkohol- und Heroinabhängigkeit bei europäischstämmigen Amerikanern assoziieren (Luo et al., 2003).

Der δ -Opioidrezeptor (DOR) könnte ebenfalls für die Entstehung von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen von Bedeutung sein. Einige Hinweise deuten darauf hin, dass diesem Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer dauerhaften Alkoholeinnahme zukommt (Froehlich et al., 1991). In einer Stichprobe heroinabhängiger Patienten konnten Mayer et al. eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein des +921 T/C Polymorphismus und einer Heroinabhängigkeit feststellen (Mayer et al., 1997). Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn durchgeführten Studie nicht bestätigt werden (Franke et al., 1999).

Da die +921 T/C Mutation keinen Einfluss auf die Aminosäuresequenz des DOR ausübt und ein direkter physiologischer Effekt dieser Mutation sehr unwahrscheinlich ist, wurde die kodierende Region des OPRD1 Gens von sechs Individuen mit der +921 T/C Mutation sequenziert. Daraufhin wurde eine bis zu diesem Zeitpunkt unbekannte Variante des OPRD1 Gens (+80T/G) identifiziert, die möglicherweise zu den zuvor publizierten Assoziationsbefunden des OPRD1 Gens beigetragen hat (Gelernter und Kranzler, 2000). In einer Studie an 1923 US-Amerikanern europäischer Abstammung aus 219 mehrfach von Alkoholabhängigkeit betroffenen Familien konnten für keinen der 50 getesteten SNPs der m- und d-Opioidrezeptor- (OPRM1 und OPRD1) bzw. der entsprechenden Ligandengene (PENK und POMC) eine signifikante Assoziation zur Abhängigkeit von Alkohol oder illegalen Drogen im Allgemeinen hergestellt werden. Bei alleiniger Betrachtung 83 von Opioidabhängigkeit betroffenen zeigten sich jedoch signifikante Befunde für eine Assoziation dieser Erkrankung mit SNPs auf den beiden Genen für Proenkephalin und Proopiomelanocortin. (Xuei et al., 2007)

In einer kürzlich publizierten Studie (Gerra et al., 2007) an 106 Heroinabhängigen und 70 gesunden Kontrollprobanden wird von einer Assoziation des 36 G/T Polymorphismus des κ -Opioidrezeptorgens (OPRK1) mit Opiatabhängigkeit berichtet. Zwar handelt es sich bei dem Polymorphismus um eine sogenannte „stille Mutation“ ohne Auswirkung auf die Proteinsequenz, aber eine biologische Signifikanz dieser Mutation könnte eventuell über eine veränderte Stabilität und Halbwertszeit der entsprechenden mRNA erklärt werden. Zukünftige Untersuchungen an anderen Zentren werden zeigen, ob sich dieser Assoziationsbefund replizieren lässt.

In jüngster Zeit ist auch verstärkt der durch das OPRL1-Gen kodierte Nociceptinrezeptor erforscht worden, da dieser besonders stark in Gehirnregionen exprimiert ist, in denen die Verarbeitung emotionaler Stimuli geschieht (Mollereau und Mouledous, 2000). In der Tat gilt als gesichert, dass dieser Rezeptor eine wichtige Rolle für das Belohnungs- und Drogenmissbrauchs-verhalten spielt (Reinscheid, 2006). SNPs auf dem OPRL1 zeigen eine Kopplung mit Alkoholabhängigkeit der Typen I und II. (Huang et al., 2008a). Eine mit demselben Probandenkollektiv durchgeführte Studie bei der jedoch nach Assoziationen mit SNPs auf den Genen für Nociceptin (PNOC, 15 SNPs) bzw. für den zugehörigen Rezeptor (OPRL1, 10 SNPs) gesucht wurde, konnte nur für einen einzigen SNP auf letzterem Gen eine schwach signifikante Assoziation ($p=0,05$) mit Opiatabhängigkeit gefunden werden. (Xuei et al., 2008)

Bisher existiert noch keine genetische Variante des opioidergen Systems, die bei Abhängigkeitserkrankten Patienten einen konsistent signifikanten Assoziationsbefund geliefert hat (Franke, 2000). Das Ausbleiben von durchgängig signifikanten Assoziationsbefunden spricht jedoch nicht zwangsläufig gegen das Vorhandensein von genetischen Risikofaktoren für stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen. Vielmehr erscheint es wahrscheinlich, dass bisherige Studien einer genaueren Unterteilung und Phänotypisierung der Krankheitsmuster bedürfen - da solche Krankheiten komplex sind - und unterschiedliche Ursachen wahrscheinlich auch zu unterschiedlichen Subtypen dieser Erkrankungen führen. So konnte in einer Adoptionsstudie mit männlichen Probanden, die unmittelbar nach der Geburt zur Adoption freigegeben wurden, mindestens zwei unterschiedliche Vererbungsmuster nachgewiesen werden, die entweder vom Alkoholismus oder aber von einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung der leiblichen Eltern schließlich zu einer erhöhten Inzidenz von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen bei den Nachkommen führten (Cadoret et al., 1985).

Zum einen zeigten die adoptierten männlichen Probanden eine erhöhte Inzidenz für Substanzabhängigkeit, wenn zumindest ein Teil der leiblichen Eltern Alkoholmissbrauch betrieb oder von Alkohol abhängig war. Bei einer antisozialen Persönlichkeitsstörung der leiblichen Eltern zeigte eine erhöhte Anzahl der männlichen Nachkommen ein gesteigertes jugendliches Aggressionsverhalten und entwickelte im weiteren Verlauf ebenfalls eine Antisoziale Persönlichkeitsstörung sowie einen Substanzmissbrauch bzw. eine Substanzabhängigkeit (Cadoret et al., 1995a).

Dieses Beispiel zeigt, dass unterschiedliche (genetische) Mechanismen zur Substanzabhängigkeit führen können und dass bei der Suche nach genetischen Risikofaktoren für stoffgebundene

Abhängigkeitserkrankungen die Betrachtung von psychiatrischen Komorbiditäten nicht vernachlässigt werden darf.

1.5 Komorbidität als Kriterium bei der Phänotypisierung von Abhängigkeitserkrankten

Der Begriff Komorbidität bezeichnet die Koexistenz von mehr als einer diagnostizierbaren (psychischen) Erkrankung innerhalb eines definierten Zeitraums (Feinstein, 1970). In den letzten Jahren hat sich das Komorbiditätsproblem zu einem wichtigen Forschungsgebiet im Bereich psychischer Störungen entwickelt, da viele psychische Störungen nur selten alleine auftreten. Auch substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen liegen meist zusammen mit anderen psychischen Erkrankungen vor (Schulz, 2000), wobei die Art der psychiatrischen Komorbiditäten von der Art der gebrauchten Substanz sowie vom Geschlecht des Erkrankten abhängen (Brady et al., 1993).

Komorbidität bei Abhängigkeitserkrankungen

Die intensivere Beschäftigung mit dem Komorbiditätsproblem bei Abhängigkeitserkrankungen wurde durch verschiedene Studien eingeleitet, die klar belegen, dass Therapieerfolge bei Substanzabhängigen mit gleichzeitig auftretenden anderen psychiatrischen Störungen wesentlich seltener sind als bei Vergleichspatienten, die nicht von einer weiteren psychiatrischen Störung betroffen sind (Rounsaville et al., 1987; Rounsaville et al., 1986). In der Praxis führte nicht zuletzt diese Beobachtung schon recht früh zum routinemäßigen Einsatz von pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlungen begleitend zur Entzugsbehandlung von Substanzabhängigen (Rounsaville et al., 1991). Verschiedene klinische und epidemiologische Studien stützen in der Tat die These, dass psychiatrischen Vorerkrankungen eine risikosteigernde Rolle zukommt (Milby et al., 1996; von Limbeek et al., 1992).

Bei einer wissenschaftlichen Betrachtung von Komorbiditäten bei Substanzabhängigen muss jedoch zwischen vom Substanzgebrauch abhängigen und unabhängigen psychiatrischen Störungen unterschieden werden (Rounsaville et al., 1991).

Obwohl durch Meyer (Meyer, 1986) sechs verschiedene Beziehungen/Kausalitäten zwischen psychopathologischen Zuständen und Substanzmissbrauch hergestellt werden konnten, werden die häufig gemeinsam auftretenden Störungen hauptsächlich in zwei allgemeine Prozesse der Entstehung aufgeteilt (Rounsaville et al., 1991):

Psychiatrische Störungen können zum Beispiel eine Substanzabhängigkeit fördern oder verursachen. So besagt zum Beispiel die „Selbstmedikationshypothese“, dass Drogen von Betroffenen als Stimulans bei schlechter Stimmungs- und Antriebslage eingesetzt werden (Khantzian, 1985). Andererseits können Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit psychiatrische Krankheiten hervorrufen oder aber verstärken bzw. verschlimmern.

Beim Alkoholismus z.B., der sehr häufig zusammen mit Angst- oder antisozialen Persönlichkeitsstörungen auftritt, unterscheidet man zwischen Typ I und Typ II Alkoholismus, die sich durch unterschiedliche psychiatrische Komorbiditäten auszeichnen. Hierbei wird prinzipiell unterschieden, ob der Alkoholismus die Ursache für das Auftreten weiterer Erkrankungen darstellt (primärer Alkoholismus, Typ I), oder ob eine primäre psychische Erkrankung zum Alkoholismus führte (sekundärer Alkoholismus, Typ II). Eine Entscheidung, welche Art von Komorbidität besteht, ist jedoch nur auf der Basis von ausreichenden anamnestischen Daten zu treffen. Die heute gängigen Klassifikationssysteme (DSM III – IV, ICD-10) werden durch das Konzept der multiplen Diagnosen der in der klinischen Praxis häufig anzutreffenden Komorbidität psychischer Störungen weitgehend gerecht. So konnte in einer aktuell publizierten Langzeitstudie an 591 Individuen gezeigt werden, dass Bipolare Störungen vom Typ II häufig Alkohol- und Benzodiazepin-Missbrauch bzw. Abhängigkeit nach sich ziehen. (Merikangas et al., 2008)

Komorbidität bei Opiatabhängigen

Verschiedene Studien kommen zu dem Ergebnis, dass zwischen 47,0 % und 86,9 % der Opiatabhängigen mindestens eine komorbide Erkrankung aufweisen (Brooner et al., 1997; Rounsaville et al., 1982). Mehrere unabhängige Studien mit stationär behandelten Abhängigkeitserkrankten belegen zudem, dass nach anderen Substanzabhängigkeiten die Persönlichkeitsstörungen zu den häufigsten mit Drogenmissbrauch zusammen diagnostizierten Komorbiditäten zählen. In einer Studie an behandlingssuchenden Opioidbenutzern wurde bei insgesamt 25,1 % der Probanden eine antisoziale Persönlichkeitsstörung (ASPS) festgestellt (Brooner et al., 1997), in einer anderen Studie von (Dinwiddie et al., 1992) lag eine ASPS sogar bei 68,5 % der untersuchten opioidabhängigen Probanden vor. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass der bei weitem überwiegende Teil der oben genannten Studien an Kollektiven aus stationären Behandlungszentren für Abhängigkeitserkrankungen durchgeführt wurde. Andererseits befindet sich nur ein geringer Teil aller Substanzabhängigen in stationärer

klinischen Behandlung (Franke et al., 2003). Es ist nicht auszuschließen, dass die Patienten aus den stationären Behandlungszentren überproportional häufig eine psychiatrische Komorbidität aufweisen (Berkson's Bias) (Kokkevi und Stefanis, 1995). Weniger umstritten ist jedoch, welche Komorbiditäten typischerweise zusammen mit einer Abhängigkeitserkrankung auftreten.

In einer 1997 von Brooner et al durchgeführten Studie an 716 Methadon-substituierten Opiatabhängigen wurde mit Hilfe des SCID bei 33,9 % der männlichen und 15,4 % der weiblichen Patienten eine antisoziale Persönlichkeitsstörung diagnostiziert (Brooner et al., 1997).

Andere Persönlichkeitsstörungen waren wesentlich seltener (siehe auch Tabelle 4).

Während die antisoziale Persönlichkeitsstörung bei männlichen Patienten etwa doppelt so häufig auftrat wie bei den weiblichen Patienten, waren letztere häufiger selbstunsicher (7,1 % gegenüber 3,4 %) oder borderline (9,5 % gegenüber 1,3 %).

Aufgrund der zuvor angedeuteten Kausalitätsmöglichkeiten bzw. Beziehungen zwischen Abhängigkeitserkrankung und psychiatrischer Komorbidität und aufgrund der Häufigkeit dieser Störung erscheint eine genauere Untersuchung zum Verhältnis Abhängigkeitserkrankung und Antisoziale Persönlichkeitsstörung sinnvoll.

Tabelle 4: Persönlichkeitsstörungen bei opiatabhängigen Frauen und Männern (nach Brooner et al. 1997)

Persönlichkeitsstörung	Frauen	Männer	Gesamt
paranoid	1,8	4,5	3,2
schizoid	0,3	0,3	0,3
schizotypisch	0,3	0,3	0,3
antisozial	15,4	33,9	25,1
borderline	9,5	1,3	5,2
histrionisch	2,1	0,8	1,4
narzisstisch	0,0	1,6	0,8
zwanghaft	0,3	1,1	0,7
selbstunsicher	7,1	3,4	5,2
dependent	3,0	0,5	1,7
passiv-aggressiv	4,4	3,7	4,1
Gesamt	28,5	40,5	34,8

Antisoziale Persönlichkeitsstörung (ASPS) bei Drogenabhängigen

Der Entwicklung einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung im Erwachsenenalter geht in der Regel eine Sozialverhaltensstörung im Kindesalter voraus. Umgekehrt ist eine ASPS ohne entsprechende Verhaltensweisen bzw. Vorzeichen in der Kindheit relativ selten (Robins, 1966). Die Antisoziale Persönlichkeitsstörung ist eng verwandt mit älteren Begriffen, wie Sozio- oder Psychopathie. Bei dem Begriff Psychopathie können zwei Formen unterschieden werden, nämlich die des „idiopathischen Psychopathen“, der nicht nur ein antisoziales Verhalten, sondern auch eine antisoziale Charakterstruktur aufweist, und die des „symptomatischen Psychopathen“, welcher trotz seines antisozialen Verhaltens zu Gefühlen wie Reue und Schuldbewusstsein fähig ist. Im Gegensatz dazu ist die Antisoziale Persönlichkeitsstörung vielmehr durch die sich äußernden Verhaltensweisen definiert als durch die charakterlichen Eigenschaften und bildet dadurch gewissermaßen einen Überbegriff für die beiden Psychopathieformen nach Karpmann. Das DSM IV bezeichnet die Antisoziale Persönlichkeitsstörung als ein „tiefgreifendes Muster von Missachtung und Verletzung der Rechte anderer...“. Die Kriterien für eine Antisoziale Persönlichkeitsstörung treffen in der deutschen Normalbevölkerung auf etwa 3% der Männer und 1 % der Frauen zu.

Einige Gründe liegen auf der Hand, warum Opiatabhängige eine hohe Komorbidität für eine ASPS aufweisen: Zum einen stellen der Besitz und der Konsum illegaler Drogen einen strafbaren Verstoß gegen das Betäubungsmittelgesetz dar, zum anderen kann der Konsum solcher Substanzen *per se* schon als eine Rücksichtslose Missachtung der eigenen Sicherheit aufgefasst werden.

Zu der hohen Prävalenz von Antisozialen Persönlichkeitsstörungen bei Drogenabhängigen bleibt außerdem anzumerken, dass den beiden Störungen möglicherweise gleiche umgebungsspezifische Vulnerabilitätsfaktoren zugrunde liegen (Schleiffer und Fassbender, 1993).

Primäre und sekundäre ASPS

Unter dem Aspekt, dass Opiatabhängige sehr häufig auch eine ASPS aufweisen, erscheint die heute gängige Unterteilung der ASPS in „primäre“, schon vor dem Drogenkonsum bestandene, und „sekundäre“, als Folge des Drogenkonsums entwickelte ASPS sinnvoll.

Wie bereits oben erwähnt, ist in der Normalbevölkerung das Auftreten einer ASPS im Erwachsenenalter sehr selten ohne entsprechende Vorzeichen in der Kindheit. Im Gegensatz dazu konnte jedoch in einer Studie an Opiatabhängigen gezeigt werden, dass 55 % der 533 untersuchten Probanden die Diagnosekriterien für eine ASPS erfüllten, und dass von diesen jeweils etwa die Hälfte eine primäre ASPS (ASPS Typ I) bzw. eine sekundäre ASPS (ASPS Typ II) aufwiesen. Ebenso entwickelten in einer Studie (Brooner et al., 1997) 24 % der untersuchten Opiatabhängigen eine ASPS erst im Erwachsenenalter. Andere (Cottler et al., 1995) konnten in einer Studie mit ASPS-komorbiden Konsumenten illegaler Drogen zudem zeigen, dass bei Frauen mit 42 % der Anteil derjenigen, die eine Antisoziale Persönlichkeitsstörung erst im Erwachsenenalter als Folge des Drogenkonsums entwickelten, wesentlich höher ist als bei Männern (33 %).

2. Zielsetzung

2.1 Gibt es phänotypische Unterschiede zwischen den Probanden von Fall-Kontroll Studien und von Eltern-Kind Trios ?

Abhängigkeitserkrankungen sind komplexe Erkrankungen, an deren Entstehung neben psychosozialen Ursachen genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen. Für die Identifizierung von genetischen Risikofaktoren bieten sich neben klassischen Fall-Kontroll-Assoziationsstudien auch familienbasierte Assoziationsstudien an. Der Vorteil der familienbasierten Assoziationsstudien liegt in der Umgehung von populationsgenetischen Artefakten, da Kandidatengene von Abhängigkeitserkrankten in der Regel mit den nicht übertragenen Allelen der leiblichen Eltern als Kontrolle (Eltern-Nachkommen-Trios) verglichen werden.

Bruun und Ewald stießen 1999 eine Diskussion darüber an, ob die Durchführung von familienbasierten Assoziationsstudien, wie sie von vielen führenden Wissenschaftlern lange Zeit propagiert wurde, tatsächlich die Methode der Wahl für die Zuordnung von genetischen Faktoren zu komplexen Erkrankungen ist, oder ob es zu einem Selektionseffekt durch die Wahl des Probandenkollektivs kommt. Sie konnten im Falle ihrer eigenen Studie an 80 Patienten mit bipolarer Störung zeigen, dass sich die Probanden aus einer Fall-Kontroll Studie und diejenigen, die für eine familienbasierte Assoziationsstudie gewonnen werden konnten schon im Hinblick auf die wichtigsten demographischen Daten stark unterschieden (Bruun und Ewald, 1999). So war das Durchschnittsalter der in der herkömmlichen Fall-Kontrollstudie untersuchten Probanden mit 42 Jahren gegenüber den durchschnittlich 28 Lebensjahren der im Rahmen von familiären Trios untersuchten Patienten wesentlich höher. Zudem hatten die als Einzelprobanden untersuchten Patienten einen höheren Anteil an Verwandten ersten oder zweiten Grades, bei denen ebenfalls eine bipolare Störung diagnostiziert wurde sowie eine höhere Prävalenz für Selbstmordversuche. Möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße konnten die festgestellten Unterschiede bezüglich des Anteils von Männern bzw. Frauen an den Kollektiven oder aber bezüglich suizidalen Verhaltens und der Familiengeschichte der Affektiven Störung nicht als signifikant angesehen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein phänotypischer Vergleich zwischen Opiatabhängigen aus einem Fall-Kontroll Studiendesign und Patienten, die zusammen mit ihren leiblichen Eltern als Trios einer familienbasierten Untersuchung unterzogen wurden. Es soll dabei überprüft werden, ob es bei der Durchführung von familienbasierten Assoziationsstudien zu einem Selektionsfehler von genetisch beeinflussten Eigenschaften kommt. Eine besondere Bedeutung kommt daher einer genauen phänotypischen Beschreibung und Einteilung der jeweiligen Krankheitsbilder zu. Daher sollen neben den demographischen Daten der Schweregrad der jeweiligen Opiatabhängigkeit untersucht werden, das Vorhandensein von psychiatrischen Komorbiditäten wie Abhängigkeit und Missbrauch von anderen Substanzen sowie das eventuelle Vorhandensein einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung als häufigste im Zusammenhang mit Heroinabhängigkeit beschriebene Achse-II Störung.

2.2 Entwicklung von Hypothesen

Die von Bruun und Ewald aufgestellten Hypothesen konnten in einer ähnlichen, von Schulze et al. durchgeführten größeren vergleichenden Untersuchung an Patienten mit bipolarer Störung, weitestgehend untermauert werden (Schulze et al., 2001). Beide Kollektive (Fall-Kontroll-Probanden und Eltern-Nachkommen Trios) unterschieden sich in der Studie von Schulze et al. signifikant sowohl in ihren demographischen, als auch in ihren genetisch beeinflussten klinischen Eigenschaften (Erkrankungsalter, Suizidalität). Schulze et al. stellen jedoch die These auf, dass die von Ihnen beobachteten phänotypischen Unterschiede von Patienten beider Rekrutierungsmodi nicht zwangsläufig bei jeder Erkrankung auftreten müssen (Schulze et al., 2003). Die Autoren legen dar, dass es vermutlich bei Krankheiten, die sich erst in höherem Alter manifestieren, bei einer Rekrutierung von Eltern-Nachkommen-Trios natürlicherweise zu einer Selektion hin zu einem niedrigeren Alter der untersuchten Patienten kommt. Die untersuchten Patienten wären dann wiederum entweder in einer anderen Phase ihrer Krankheit oder würden sich durch ein niedrigeres Erkrankungsalter von dem wirklich repräsentativen Durchschnitt der Erkrankten unterscheiden. Es soll daher überprüft werden, ob sich die beiden Patientenkollektive bezüglich ihres Phänotyps unterscheiden. Beim Auftreten derartiger Unterschiede soll jeweils überprüft werden, ob diese Unterschiede entweder das Resultat oder aber der Auslöser einer Selektion von Patientenkollektiven mit jeweils unterschiedlichen genetischen Bedingungsfaktoren der Opioidabhängigkeit sein könnten.

2.2.1 Das Alter der Patienten

Das Alter, in dem eine Krankheit beginnt bzw. zum ersten Mal erkannt wird, ist aus Sicht des Interviewers entscheidend für die Erreichbarkeit von Patienteneltern. Das Durchschnittsalter von erstmalig auffällig gewordenen Konsumenten harter Drogen liegt im Mittel bei 25,1 Jahren (Stand 1997). Dabei nimmt das Durchschnittsalter für erstmalig auffällige Heroinkonsumenten mit 25,9 Jahren einen Mittelplatz ein, während die Konsumenten synthetischer Drogen, wie LSD, Extacy und Amphetamine, durchschnittlich im Alter von 21,1-23,1 Jahren erstmalig auffällig werden. Kokainkonsumenten (28,2 Jahre) und Nutzer sonstiger harter Drogen (30,3 Jahre) sind im Schnitt zu diesem Zeitpunkt älter (Hasler, 1998).

Man kann davon ausgehen, dass die Stichprobe aus den sich in der Entgiftung befindenden Patienten ein höheres Durchschnittsalter als 25,9 Jahre aufweist, da zumindest ein Teil der Probanden auch schon vor dem Beginn der Entgiftungsbehandlung auffällig geworden sein dürfte. Außerdem ist bekannt, dass bei ca. 15% der Verwandten 1. Grades von Opiatabhängigen, also insbesondere auch bei den Eltern, eine stoffgebundene Abhängigkeitserkrankung vorliegt (Merikangas et al., 1998). Diese sollten daher eine im Durchschnitt relativ geringere Lebenserwartung als die Normalbevölkerung aufweisen, weshalb zu vermuten ist, dass bei einem nicht zu vernachlässigenden Teil der Opiatabhängigen zumindest ein Elternteil bereits verstorben ist. Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit, dass beide leibliche Eltern noch leben umso größer, je jünger die Probanden sind. Ein Ziel dieser Arbeit ist daher, etwaige Unterschiede im Alter der Patienten zu entdecken und statistisch zu bewerten.

2.2.2 Schweregrad der Opioidabhängigkeit

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die – wie zuvor postuliert – durchschnittlich jüngeren Patienten aus dem Eltern-Patienten Trio Kollektiv sich hinsichtlich ihres klinischen Phänotyps unterscheiden.

Es gibt nur wenige Untersuchungen zum Schweregrad von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen und insbesondere von Opioidabhängigkeit. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn einer klinischen Entzugsbehandlung und dem Schweregrad einer Opioidabhängigkeit konnte in einer Studie mit 80 indischen Männern nachgewiesen werden bei der die Patienten in eine Gruppe mit jungem Erkrankungsalter („early onset“) und spätem Erkrankungsalter („late onset“) eingeteilt wurden (De et al., 2003). Dabei zeigte die Gruppe mit jungem Erkrankungsalter ein signifikant niedrigeres aktuelles Alter und einen erhöhten

Schwereregrad der Opioidabhängigkeit (De et al., 2003). Durch das erwartete niedrigere Alter der Trio-Patienten könnte somit eine Selektion zugunsten von Patienten mit schwererer Opioidabhängigkeit auftreten. Ob die beiden Patientenkollektive sich tatsächlich hinsichtlich des Schweregrads der Abhängigkeit unterscheiden und ob diese eventuellen Unterschiede sogar eine Unterteilung der Patienten in verschiedene Subtypen der Opioidabhängigkeit rechtfertigen soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit überprüft werden.

2.2.3 Psychiatrische Komorbidität

Die verschiedenen Arten der Alkoholabhängigkeit (Typ I und Typ II Alkoholiker) wurde vorangehend erwähnt. Für die Entstehung von Opiatabhängigkeit sind ähnliche Mechanismen bisher nicht beschrieben worden, sodass es schwierig ist, Hypothesen für eine mögliche Beeinflussung von psychiatrischen Komorbiditäten durch die Art der Rekrutierung aufzustellen. Statistische Unterschiede zwischen beiden Rekrutierungsgruppen hinsichtlich der Komorbidität würden einen klaren Hinweis auf ein Selektionsphänomen hinsichtlich genetisch determinierter Eigenschaften liefern. In der vorangehend erwähnten Studie an 80 indischen Opioidabhängigen Männern wurde eine insgesamt stärkere psychiatrische Komorbidität bei dem jüngeren Patientenkollektiv festgestellt (De et al., 2003). Dies gibt einen schwachen Hinweis, dass dies bei den Trio-Patienten, die die jüngere Patientengruppe darstellen sollten, ebenso sein könnte. Es soll daher im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob sich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich der auftretenden Komorbiditäten unterscheiden, und - falls dies der Fall sein sollte - ob diese Komorbiditäten Hinweise auf eine unterschiedliche Genese der individuellen Opioidabhängigkeiten liefern.

3. Methoden

3.1 Die Erhebung von Daten mittels diagnostischer Interviews

3.1.1 Die diagnostischen Systeme und ihre Entwicklung

Zurzeit ist die Medizin von einer generellen Heilbarkeit von Abhängigkeitserkrankungen, beziehungsweise von der Möglichkeit effektive präventive Maßnahmen zu etablieren, noch weit entfernt. Die psychiatrische Forschung kann daher durch die Klärung von Ätiologie und Differenzierung in verschiedene Krankheitsbilder einen fundamentalen Beitrag zur Entwicklung von geeigneten präventiven und therapeutischen Maßnahmen leisten. Eine wesentliche Voraussetzung zur effektiven Erforschung der Abhängigkeitserkrankungen und ihrer Ursachen ist das Vorhandensein von diagnostischen Systemen, die klare Begriffsdefinitionen und formale Kriterien für die Diagnose einer Erkrankung liefern. Nur ein hochformalisiertes, auch verschiedene Grade der Ausprägung einer Erkrankung berücksichtigendes System erlaubt es dem Forscher, verschiedene internationale Studien zu vergleichen und zu bewerten und daraus Rückschlüsse über die Genese von Erkrankungen zu ziehen.

Eine Hauptaufgabe der psychiatrischen Nosologie und Diagnostik besteht in der Klassifizierung und hierarchischen Ordnung von psychischen Störungen, die sowohl praktischen als auch wissenschaftlichen Anforderungen gerecht wird (Koehler und Saß, 1984). Anders als in den meisten medizinischen Bereichen, in denen eine ätiopathogenetische Betrachtungsweise vorherrscht, basiert die Klassifikation von psychischen Störungen vor allem auf klinischen Beschreibungen. Dies ist jedoch insofern kritisch, da solche Beschreibungen weitgehend von der subjektiven Auffassung des Arztes abhängen (Feighner et al., 1972).

Eine wesentliche Grundlage für ein „objektives“ System und für eine Vergleichbarkeit von internationalen psychiatrischen Studien wurde durch die Einführung der operationalisierten Diagnostik geschaffen. Diese wurde nach ihrer Einführung in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts zum Standart in der modernen Psychiatrie. Dem Gedanken des logischen Empirismus folgend, sollte die operationalisierte Diagnostik zur Abbildung von Tatsachen der realen Welt dienen, die von unabhängigen Beobachtern übereinstimmend registriert werden können (Saß, 1990). Ein wesentlicher Aspekt dieser Diagnostik ist daher der Verzicht auf interpretative und theoretische Einteilungsaspekte einerseits und die Beschränkung auf wenige leicht erfassbare Merkmale andererseits. Die operationalisierte Diagnostik zeichnet sich daher auch durch spezifische Ein- und Ausschlusskriterien aus.

Ziel einer umfassenden psychiatrischen Diagnostik ist jedoch, nicht nur die Art, sondern auch den Grad einer Erkrankung zu beschreiben. Dazu bedarf es genau definierter Kriterien auf Symptom- und Syndromebene sowie eine Berücksichtigung von Verlaufsaspekten.

Die modernen Klassifikations- und Diagnose-Systeme basieren auf den Prinzipien der operationalisierten Diagnostik.

3.1.2 DSM-III-R, DSM IV und ICD-10

Das DSM-III-R

Das Diagnostische und Statistische Manual psychiatrischer Störungen (DSM) wurde in seiner 1. Fassung 1952 von der American Psychiatric Association (APA) als nationales System zur Diagnose und Klassifizierung von psychiatrischen Krankheitsbildern herausgegeben (APA, 1952) und war primär zu klinischen Zwecken und zur Ausbildung gedacht. Es wurde daher Anfangs nicht an eine Kompatibilität zur *International Classification of Diseases* (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gedacht, und erst die 1968 herausgegebene Revision, das DSM-II (APA, 1968), orientierte sich an dem Teil des ICD-8, der sich mit psychiatrischen Störungen beschäftigt. Nach Herausgabe des ICD-9 wurden jedoch zunehmend Differenzen zwischen führenden amerikanischen Psychiatern und den Wissenschaftlern der WHO deutlich. Mit dem DSM III wurde 1980 ein von dem ICD der WHO unabhängiges Klassifikationssystem herausgegeben (APA, 1980), welches eine Definition von Symptomen mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien beinhaltet und multiaxial angelegt ist. Das DSM III konnte schon bald nach seiner Einführung eine vom ICD System unabhängige und in vielen Bereichen dominierende Stellung einnehmen. Zahlreiche inhaltliche Probleme führten jedoch zu einer gewissen Kluft zwischen der weiten Verbreitung und Akzeptanz des DSM-III einerseits und einer fachgerechten Anwendung dieses Systems andererseits (Psychiatric Association, 1989). So kam es nach kurzer Zeit mit dem DSM-III-R zu einer revidierten Fassung (APA, 1987). Das DSM-III-R zeichnet sich durch eine andere Gewichtung der Kriterien aus. Neben den bis dahin gängigen Abhängigkeitskriterien „Entzugerscheinungen“ und „Toleranzentwicklung“ wurde der „Kontrollverlust“ als zusätzliches Kriterium aufgenommen.

Das DSM III-R berücksichtigt fünf verschiedene diagnostische Merkmalsbereiche, auch „Achsen“ genannt: 1. Psychopathologie 2. Persönlichkeit 3. körperliche Erkrankungen 4. psychosoziale Auslöser und 5. psychosoziales Funktionsniveau.

Das DSM IV wurde 1994 als Nachfolger des DSM-III-R herausgegeben (APA, 1994). Die Unterschiede zwischen dem DSM IV und dem DSM III-R bezüglich Substanzmissbrauch bzw. für Substanzabhängigkeit sind jedoch nicht so groß wie zwischen DSM III und DSM III-R (Fulkerson et al., 1999).

Die International Classification of Diseases (ICD) der Weltgesundheitsorganisation

Die ICD (International Classification of Diseases) wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben und hat ihren Ursprung in einer 1893 von Bertillon eingeführten Todesursachenstatistik. Die ICD fand jedoch erst mit der 8. Revision (WHO, 1969), die 1969 herausgegeben wurde, größere Beachtung in der Psychiatrie, da sie weitgehend der Forderung nach einer international anwendbaren Klassifizierung von Krankheiten und Krankheitssubtypen entsprach. In der Folge hatte die ICD-8 großen Einfluss auf die parallel verlaufende Entwicklung nationaler diagnostischer Systeme, wie zum Beispiel dem DSM in den USA. Die 1991 herausgegebene ICD-10 orientiert sich weitgehend am DSM III-R. Das Kapitel V der ICD-10 befasst sich mit psychischen Störungen. Wie das DSM ist die ICD-10 multiaxial aufgebaut und basiert auf einem dichotomen Ansatz, der verschiedene Grade einer Erkrankung berücksichtigt.

Vergleich von DSM III-R und ICD-10 in Hinblick auf stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen

Die Annäherung beider Klassifikationssysteme war eine wichtige Zielsetzung bei der Entwicklung von ICD-10 und DSM III-R, um der Standardisierung verschiedener nationaler Studien Vorschub zu leisten (APA, 1987; Psychiatric Association, 1989). Sowohl DSM III-R als auch ICD-10 sind dichotom aufgebaut und unterscheiden zwischen Abhängigkeit und Missbrauch von psychotropen Substanzen. Substanzmissbrauch kann als eine Restkategorie verstanden werden, die den unangepassten Gebrauch von psychotropen Substanzen beschreibt, wobei die Kriterien einer Abhängigkeit niemals erfüllt wurden. Die Abhängigkeitsdefinitionen sowohl im DSM-III-R als auch in der ICD-10 basieren auf den Elementen des Abhängigkeitssyndroms nach Edwards und Gross (Edwards und Gross, 1976). Bei beiden Klassifikationssystemen müssen mehrere Symptome wiederholt oder über einen bestimmten Zeitraum hinweg auftreten. Somit ist nicht allein das Vorhandensein eines bestimmten Kriteriums für die Diagnosestellung entscheidend, sondern die Quantität und die klare Ausprägung der Kriterien.

Bei beiden Systemen müssen jeweils drei Kriterien zutreffen um zu einer Abhängigkeitsdiagnose zu gelangen. Während bei DSM-III-R jedoch drei aus neun Kriterien zutreffen müssen, so

müssen bei ICD-10 drei aus sechs Kriterien erfüllt sein, was dazu führt, dass die Schwelle zu einer Abhängigkeitsdiagnose bei ICD-10 zum einen etwas höher ist, und zum anderen dort den einzelnen Kriterien ein höheres Gewicht zukommt (Schuckit et al., 1994).

Ein wichtiger Unterschied zwischen den Kriterien zum Substanzmissbrauch nach DSM-III-R und dem schädlichen Gebrauch nach ICD-10 ist das Ein- bzw. Ausklammern von psychosozialen Gesichtspunkten. In der ICD-10 begründen allein die nachgewiesene Beeinträchtigung der psychischen und physischen Gesundheit des Konsumenten einen schädlichen Substanzmissbrauch, jedoch keine sozialen Beeinträchtigungen. Dies überrascht angesichts der teilweise extremen Verelendung von Suchtkranken (Ansen, 2000). Das DSM-III-R sowie sein Nachfolger DSM-IV hingegen berücksichtigen explizit auch soziale Kriterien.

3.1.3 SIGAD, ein Semistrukturiertes Interview zur Genese von Alkohol und Drogenabhängigkeit

Diagnostische Interviews

Für zuverlässige Diagnosen und für die Erhebung von Daten, die für die Erforschung von Vorkommen und Ätiologie von Suchtkrankheiten verwertbar sind, ist daher die Durchführung von Diagnostischen Interviews unentbehrlich. Ein solches Diagnostisches Interview muss auf einem etablierten Diagnostischen System beruhen, und stellt ein Hilfsmittel dar, um eine diagnostische Bewertung verschiedener Phänotypen möglichst direkt abzuleiten. Für Diagnostische Interviews als psychiatrische Beurteilungsinstrumente gelten die allgemeinen psychometrischen Gütekriterien Validität und Reliabilität, die vom prinzipiellen Aufbau des Interviews abhängen. Im Folgenden sollen einige etablierte Diagnostische Interviews vorgestellt und deren Unterschiede veranschaulicht werden. Prinzipiell unterteilt man diagnostische Interviews in standardisierte, strukturierte und semistrukturierte Interviews. Während im standardisierten Interview Fragen und Antwortmöglichkeiten explizit vorgegeben sind, und die Patientenaussagen nach einem vorgegebenen Muster verschlüsselt werden, ist dem Interviewer bei einem strukturierten Interview mehr Freiraum gegeben. Der Interviewer kann die vorgegebenen Fragen umformulieren, falls er dies für nötig erachtet, um zu entscheiden, ob ein Kriterium zutrifft oder nicht. Um solch ein Interview führen zu können, ist daher auch eine gewisse klinische Erfahrung des Interviewers nötig (Wittchen und Unland, 1991). Strukturierte Interviews zeichnen sich durch hohe Objektivität, Qualität bei der Datenerhebung und

Diagnosestellung aus und haben sich in klinischen und groß angelegten epidemiologischen Studien vielfach bewährt. Das semistrukturierte Interview lässt im Gegensatz zum strukturierten Interview einige Fragen vollkommen offen und kann klinische Situationen daher noch besser abbilden als das strukturierte Interview. Dies erfordert jedoch eine noch größere klinische Erfahrung des Interviewers, als dies schon für das strukturierte Interview der Fall ist (Hesselbrock et al., 1999).

Das Semistrukturierte Interview zur Genese von Alkohol und Drogenabhängigkeit (SIGAD) (Übersetzung und Überarbeitung von Delmo, Franke und Schermer, 1995) stellt weitgehend die deutsche Übersetzung des *Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism*, SSAGA dar (Bucholz et al., 1994). Zur Aufdeckung von etwaigen Diskrepanzen wurde die deutsche Übersetzung ins Englische zurückübersetzt und mit dem Original verglichen. Außerdem wurden die Fragen hinsichtlich verschiedener soziokultureller Besonderheiten (Schulsystem, Einkommensgrenzen auf das System der Bundesrepublik) angepasst, um eine sinnvolle Auswertung der Fragen zu gewährleisten. Darüber hinaus wurde das Interview so erweitert, dass es in eine Gesamtstudie zu Alkohol- und Drogenabhängigkeit (BMBF 01EB9418/5) eingebunden werden kann. So wurde zusätzlich das Alter bei Beginn und beim letztmaligen Auftreten der entsprechenden Symptomatik abgefragt.

Darüber hinaus unterscheidet SIGAD zwischen Sozialverhaltensstörungen im Kindesalter (≤ 15 . Lebensjahr) und im Adoleszentenalter (> 15 . Lebensjahr) sowie der antisozialen Persönlichkeitsstörung gemäß den Kriterien des DSM-III-R, welche auch das Erwachsenenalter mit einbeziehen. So kann anhand der durch das SIGAD erhobenen Daten festgestellt werden, ob entsprechende Störungsmerkmale auch in sogenannten „clean“-Phasen auftraten, und somit unabhängig von der Einnahme psychotroper Substanzen waren.

Interrater-Reliabilität des SIGAD

Kürzlich wurde an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn eine Studie zur Interrater-Reliabilität durchgeführt. Die Studie ergab für das SIGAD mit einem durchschnittlichen Kappa-Wert von 0,92 eine insgesamt exzellente Interrater-Reliabilität (Keppel et al., 2001). Das SIGAD ist also ein gut geeignetes Hilfsmittel zur Diagnose von Patienten mit substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen.

3.2 Durchführung der Studie

3.2.1 Rekrutierung der Probanden

Die systematische Patientenerhebung wurde innerhalb der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn (Direktor: Prof. Dr. W. Maier) durchgeführt. Die Patienten wurden aus den dortigen konsekutiven stationären Aufnahmen zur Entzugsbehandlung rekrutiert und schriftlich über den Zweck der Studie von den verantwortlichen Mitarbeitern der Klinik aufgeklärt. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis, bei Verweigerung der Teilnahme entstanden den Patienten keinerlei Nachteile. Das Einverständnis zur Mitarbeit an der Studie wurde von den Patienten (bei Minderjährigen von deren Eltern) in schriftlicher Form eingeholt.

3.2.2 Rekrutierung von Eltern der Patienten

Es wurde versucht, Eltern-Kind Trios für die Durchführung von familienbasierten Assoziationsstudien zu rekrutieren. Dazu wurden die leiblichen Eltern der Patienten in analoger Weise untersucht. Die Patienten mussten die Kontaktaufnahme zu den Eltern genehmigen.

3.3 Die Durchführung der diagnostischen Interviews

Es wurden 449 Probanden nach vorheriger schriftlicher Aufklärung und Einwilligung interviewt. Die Befragung der Patienten wurde an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn (Direktor: Prof. Dr. W. Maier) durchgeführt. Die Interviews der Patienteneltern fanden in der Regel bei diesen zu Hause statt. Patienten und Eltern erhielten in der Regel keine Vergütung sondern gegebenenfalls nur eine Fahrtkostenerstattung. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt des Interviews wach, allseits orientiert und fühlten sich der Befragung gewachsen.

Die Befragung der Patienten erfolgte durch Ärzte und Psychologen der o.g. Klinik sowie durch speziell ausgebildete Doktoranden bzw. Studenten der Humanmedizin mittels des SIGAD (siehe auch Kapitel 3.1.3). Neben dem SIGAD zur Achse-I Diagnostik wurden die kompletten Achse-II Diagnosen mittels des PDE (Personality Disorder Examination (Loranger, 1988)) und weitere Informationen zum Allgemeinwissen, zur Sozialanamnese und Familiendiagnostik (Family History Information) erhoben.

Die Befragung mittels des SIGAD nahm pro Proband zwischen 120 und 360 Minuten in Anspruch. Den Probanden stand jederzeit die Möglichkeit offen, die jeweilige Sitzung abubrechen und zu einem späteren Zeitpunkt mit der Befragung fortzufahren. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt.

3.4 Die Auswertung der gewonnenen Daten

Die durch die Diagnostischen Interviews und zusätzlichen Fragebogen ermittelten Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS for Windows, Version 10.07, bearbeitet. Im folgenden sollen kurz die angewandten statistischen Verfahren in Anlehnung an die genutzten Lehrbücher erläutert werden (Bortz, 1999; Bosch, 2003; Bühl und Zöfel, 2000).

3.4.1 Häufigkeiten und Mittelwerte

Die meisten mit Hilfe des SIGAD erhobenen Daten sind nominalskalierte Variablen, die als absolute (Anzahl der Fälle) oder relative Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Fälle) dargestellt werden. Intervallskalierte Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der Daten, definitionsgemäß liegen 67 % der Messwerte innerhalb dieses Intervalls. Wenn nötig, wurden zudem Minimal- und Maximalwerte angegeben.

Der Vergleich von Mittelwerten wurde mit dem t-Test nach *Student* durchgeführt, wobei postuliert wurde, dass beide Stichproben voneinander unabhängig sind. Gleichzeitig führt das Programm den Levene Test auf Gleichheit der Varianzen durch. Die Gleichheit der Varianzen wurde angenommen für den Fall, dass der Levene-Test ein $p \geq 0,05$ ergibt (Bühl und Zöfel, 2000). Das Programm SPSS für Windows errechnet eine Irrtumswahrscheinlichkeit für den homogenen Fall (Gleichheit der Varianz) und für den heterogenen Fall (Ungleichheit der Varianz).

3.4.2 Statistik

Um eine objektive Interpretation der gewonnenen Daten zu gewährleisten, wurden verschiedene statistische Signifikanztests durchgeführt. Diese dienen zur Entscheidung, ob ein Unterschied

zwischen zwei Stichproben (hier: zwischen den beiden Probandenkollektiven) zufällig zustande gekommen ist oder nicht.

Im Folgenden sollen einige statistische Fachtermini kurz erläutert und die angewandten statistischen Verfahren dargestellt werden.

Die Alternativhypothese

Hypothesen gehen wie die ihnen zugrunde liegenden neuen Theorien über den herkömmlichen Erkenntnisstand einer Wissenschaft hinaus. Sie beinhalten Aussagen, die mit anderen Theorien in Widerspruch stehen können, bzw. Aussagen, die den bisherigen Wissensstand ergänzen sollen. Hypothesen, die in diesem Sinne „innovative“ Aussagen beinhalten, werden als Alternativhypothesen bezeichnet. Eine Art von Alternativhypothesen sind die „Unterschiedshypothesen“, diese werden in der Regel durch Häufigkeits- oder Mittelwertvergleich überprüft. Außerdem unterscheidet man von gerichteten und ungerichteten Hypothesen, je nachdem ob man die Richtung eines eventuellen Unterschiedes angibt (gerichtet) oder nicht (ungerichtet). Für die Überprüfung einer wissenschaftlichen Hypothese ist es erforderlich, diese zunächst in eine statistische Hypothese zu überführen. Die statistische Formulierung einer Alternativhypothese H_1 , die ungerichtet den Unterschied zwischen zwei Werten μ_1 und μ_2 postuliert, lautet: $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$.

Die Nullhypothese

In Abhängigkeit zur Alternativhypothese, die eigentlich überprüft werden soll, wird eine zu dieser konkurrierende, komplementäre Hypothese, die sogenannte Nullhypothese, erstellt. Die Nullhypothese ist eine Negativhypothese, mit der behauptet wird, dass die zur Alternativhypothese komplementäre Aussage richtig sei. Bezogen auf das oben genannte Beispiel wird also postuliert, dass zwischen den zwei Werten μ_1 und μ_2 kein Unterschied besteht. Statistisch formuliert lautet die Nullhypothese H_0 zur oben aufgestellten Alternativhypothese H_1 also: $H_0: \mu_1 = \mu_2$.

Die Nullhypothese stellt in der Prüfstatistik die Basis dar, von der aus entschieden wird, ob die Alternativhypothese akzeptiert werden kann oder nicht. Nur, wenn die Realität praktisch nicht mit der Nullhypothese zu erklären ist, darf sie zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden.

Fehlerarten bei statistischen Entscheidungen

Die Entscheidung für oder wider die Alternativhypothese, die für eine gesamte Population gültig sein soll, wird in der Statistik aufgrund einer Stichprobe gefällt. Dabei ist nicht auszuschließen, dass das Ergebnis der Stichprobe zufällig die Nullhypothese bestätigt, obwohl in Wahrheit die Alternativhypothese gültig ist, oder aber umgekehrt. Dabei teilt man die beiden Möglichkeiten ein in α -Fehler (Fehler 1. Art), welcher eine fälschliche Entscheidung zu Gunsten von H_1 umschreibt, und β -Fehler (Fehler 2. Art), welcher eine fälschliche Entscheidung für H_0 und gegen H_1 bezeichnet.

Irrtumswahrscheinlichkeit und Signifikanzniveau

Die Möglichkeit, dass eine Alternativhypothese auf Grund einer zufälligen Stichprobe fälschlicherweise als wahr angenommen wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung über die Annahme einer Alternativhypothese wird daher aufgrund der statistisch bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit erstellt. Nur wenn die Wahrscheinlichkeit für einen α -Fehler unterhalb einer willkürlich festgelegten Grenze liegt, ist der innerhalb einer Stichprobe gefundene und die Alternativhypothese bestätigende Unterschied als signifikant anzusehen. Als allgemeine Konvention gilt, dass eine Nullhypothese erst dann verworfen wird, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit P kleiner oder gleich 5 % oder sogar kleiner oder gleich 1 % ist. Das Signifikanzniveau liegt also bei $P \leq 5\%$ oder aber bei $P \leq 1\%$. Im Allgemeinen bezeichnet man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % für ein gefundenes Ergebnis als signifikant, von höchstens 1 % als sehr signifikant und ein Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 0,1 % wird als höchst signifikant eingestuft.

Die Signifikanz eines beobachteten hypothesenkonformen Unterschieds hängt von der Populationsstreuung und von der Größe der Stichprobe ab. Daher ist eine Diskussion über die praktische Bedeutsamkeit von signifikanten oder nichtsignifikanten Ergebnissen einer statistischen Studie essentiell.

Signifikanztests

Zur Entscheidung, ob die beobachteten Häufigkeitsunterschiede (z.B. im Geschlecht der Probanden) in den beiden Probandenkollektiven signifikant sind, wurde im Fall von nominal- und ordinalskalierten Werten der Chi-Quadrat-Test (χ^2) nach Pearson angewandt. Die Berechnung erfolgt über die folgende Formel:

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_b - f_e)}{f_e}$$

Dabei ist f_b die beobachtete Häufigkeit und f_e die erwartete Häufigkeit gemäß der Nullhypothese. Dieser Test ist jedoch nur gültig, wenn maximal 20 % der Zellen in einer Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit von kleiner als fünf aufweisen. Wo der Test nach Pearson nicht angewendet werden konnte, wurde die exakte Wahrscheinlichkeit mit dem einseitigen Test von Fisher für 2 x 2 Tabellen errechnet (Bortz, 1999).

Zum Vergleich von Mittelwerten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Das Programm SPSS 9.0 erstellt automatisch den sogenannten *Levene Test* auf Gleichheit der Varianzen. Ergab der Levene Test einen Signifikanzwert von $p < 0,05$, so wurde von einer Varianzungleichheit ausgegangen.

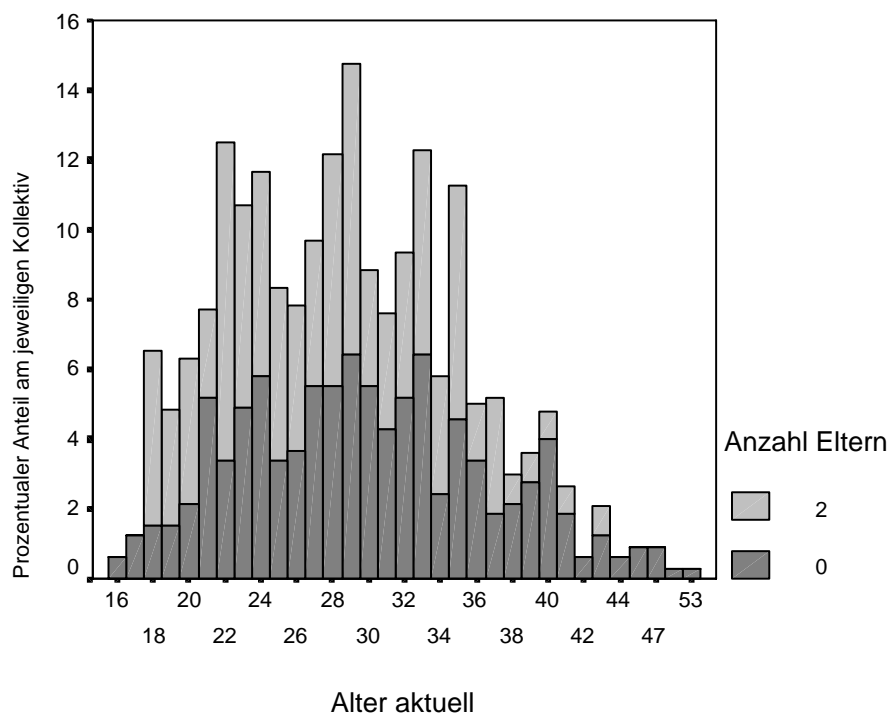
4. Ergebnisse

4.1 Demographische Fakten der Patienten

Altersstruktur

Die Daten von opioidabhängigen Patienten wurden nach dem Fall-Kontroll (Case-Control, Singles) Rekrutierungsmuster erhoben und bei 327 Patienten als gültig (Diagnose Opioidabhängigkeit nach ICD-10) angesehen. Zusätzlich wurden die Daten von 120 Patienten ausgewertet, deren Eltern ebenfalls für eine Untersuchung mit dem SIGAD zur Verfügung standen (Trios). Soweit die entsprechenden Daten verfügbar waren, handelt es sich bei allen Befragten um Deutsche (73 Single-Patienten und 35 Trio-Patienten). Beide Kollektive bestehen etwa zu drei Vierteln aus Männern (Singles 73,7 % / Trios 75,8 %, siehe auch Tabelle 5).

Abbildung 1: Altersstruktur der beiden Probandenkollektive



In Abbildung 1 ist die Altersstruktur der beiden Patientenkollektive in einem Schichtdiagramm veranschaulicht. Die größere Gruppe der Single-Patienten (Anzahl Eltern = 0, dunkelgrau

Balken) weist - wie für eine größere Stichprobe zu erwarten - insgesamt eine breitere Altersstreuung auf. Der prozentuale Anteil von Patienten im Alter von 18 bis zu 37 Jahren am Kollektiv ist bei den Triopatienten tendenziell größer. Die Patienten, die als Eltern-Patienten Trios befragt wurden, weisen ein um etwa 2 Jahre geringeres Durchschnittsalter auf (Singles 29,86 ($\pm 6,96$) Jahre / Trios 27,66 ($\pm 5,94$) Jahre). Dieser Trend ist als statistisch sehr signifikant einzustufen ($p = 0,002$ bei Gleichheit der Varianz, siehe auch Tabelle 5).

Familienstand

Nicht signifikant sind die Unterschiede im Familienstand der Probanden aus beiden Kollektiven. Die Single-Patienten sind seltener ledig als die Trio-Patienten (72,8 % gegenüber 77,5 %), letztere hingegen sind entsprechend seltener verheiratet, geschieden oder verwitwet.

Tabelle 5: Wichtige demographische Fakten und Familienstand der heroinabhängigen Probanden aus beiden Untersuchungskollektiven

<u>n = 447</u>	Heroinabhängige Patienten (Case Control Sample)	Heroinabhängige Patienten (Trio Sample)	Gesamt	χ^2	p =
Anzahl der Probanden	327	120	447		
Alter	29,86 ($\pm 6,96$)	27,66 ($\pm 5,94$)	29,27 ($\pm 6,76$)		0,002 (t-Test)
Geschlecht					
männlich	241 (73,7%)	91 (75,8 %)	332 (74,3 %)	0,209	0,648
weiblich	86 (26,3 %)	29 (24,2 %)	115 (25,7 %)		
ledig	238 (72,8 %)	93 (77,5 %)	331 (74,0 %)		0,665
verheiratet	40 (12,2 %)	13 (10,8 %)	53 (11,9 %)		
geschieden	35 (10,7 %)	10 (8,3 %)	45 (10,1 %)		
getrennt lebend	10 (3,1 %)	4 (3,3 %)	14 (3,1 %)		
verwitwet	4 (1,2 %)	0 (0,0 %)	4 (0,9 %)		

4.2 Schulbildung und Beruf

Der Vergleich der beiden Patientenkollektive in Hinblick auf Ausbildung und berufliche Situation zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Jedoch sind die Trio Patienten im Schnitt besser ausgebildet, was sich unter anderen in einem niedrigeren Anteil von Individuen ohne Schulabschluss bzw. mit Sonderschul- oder Hauptschulabschluss und einem höheren Anteil von Individuen mit Realschulabschluss oder Abitur äußert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ausbildung / Schulbildung

<u>n = 298</u>	Fall-Kontroll Patienten (n= 221)	Trio-Patienten (n=77)	Gesamt	p =
Kein Abschluss	28 (12,7 %)	5 (6,5 %)	33 (11,1 %)	0,085 ^F
Sonderschulabschluss	4 (1,8 %)	1 (1,3 %)	5 (1,7 %)	
Hauptschulabschluss	117 (52,9 %)	32 (41,6 %)	149 (50,0 %)	
Realschulabschluss	49 (22,2 %)	30 (38,9 %)	79 (26,5 %)	
Abitur / Fachabitur	19 (8,6 %)	8 (10,4 %)	27 (9,0 %)	
Sonstiger unbekannt/unklar	4 (1,8 %)	1 (1,3 %)	5 (1,7 %)	0,572 ^χ
mind. eine Klasse wiederholt	170 aus 327 (52 %)	66 aus 120 (55 %)	236 aus 447 (52,8 %)	

^χ χ^2 -Statistik. ^F Exakter Test nach Fischer

Die berufliche Situation der Triopatients ist im Durchschnitt ebenfalls etwas besser als die der Singlepatienten (Tabelle 7). Trio-Patienten sind zu 19,2 % (gegenüber 18 % bei den Singles) berufstätig. Arbeitslos gemeldet sind hingegen nur 28,3 % der Trio-Patienten, im Vergleich zu 37,3 % der Single-Patienten. Vereint man die Kategorien „nicht berufstätig“ und „als arbeitslos gemeldet“ zur Gesamtkategorie „beschäftigungslos“, so ergibt sich hier ein nur noch leicht höherer Anteil bei den Singles (44,0 %) als bei den Trios (40,8 %).

Tabelle 7: Berufliche Situation der Probanden

<u>n = 447</u>	Fall-Kontroll Patienten	Trio-Patienten	Gesamt	p =
nicht berufstätig	22 (6,7 %)	15 (12,5 %)	37 (8,3 %)	0,235 ^z
berufstätig	59 (18,1 %)	25 (20,8 %)	84 (18,8 %)	
berufstätig, gelegentlich	55 (16,8 %)	18 (15,0 %)	73 (16,3 %)	
Hausfrau/-mann, mithelfender Familienangehöriger	37 (11,3 %)	19 (15,8 %)	56 (12,5 %)	
Ausbildung / Umschulung	15 (4,6 %)	4 (3,3 %)	19 (4,3 %)	
arbeitslos gemeldet	122 (37,3 %)	34 (28,4 %)	156 (34,9 %)	
Sonstige	17 (5,2 %)	5 (4,2 %)	22 (4,9 %)	

^z = berechnet mit χ^2 -Statistik ($\chi^2 = 8,047$). Der exakte Test von Fisher ergibt den nahezu identischen Wert: p = 0,246.

4.3 Sozialer Hintergrund

Anhand der aus den diagnostischen Interviews zur Verfügung stehenden Daten wurde versucht, in groben Zügen einen „sozialen Hintergrund“ zu skizzieren (Tabelle 8). Die Daten aus dem Kapitel „A19“ des SIGAD lagen allerdings nur für 221 Single- und 77 Triopatienten (gesamt: n = 298) vor. Die aufgeführten Daten erlauben jedoch, einige Trends zu erkennen:

Der Anteil der Single-Patienten, deren Eltern zum Zeitpunkt des Interviews geschieden waren, war mit 32,1 % fast doppelt so hoch wie bei den Trio-Patienten (16,9 %). Aus dem Kollektiv der Single-Patienten sind 9 (4,1 %) in einer Sozialwohnung und 2 (0,9 %) im Heim aufgewachsen. Demgegenüber sind deutlich mehr Trio-Patienten im eigenen Haus bzw. in der eigenen Wohnung aufgewachsen als dies bei den Single-Probanden der Fall war. Beide Elternteile der Singlepatienten hatten häufiger chronische soziale Konflikte als die Eltern der Triopatienten. Bei den Vätern ist der Single-Patienten ist der Anteil doppelt so hoch im Vergleich zu den Trio-Patienten. Statistisch ist dies höchst signifikant. Der höchste erreichte Schulabschluß der Eltern weist hingegen keine Signifikanten Unterschiede auf. Zusammengefasst ergibt sich ein deutlicher Trend, nach dem Single-Patienten aus sozial schwächeren Gruppen stammen.

Tabelle 8: Daten zum sozialen Hintergrund der Patientenkollektive

	Case Control	Trios	Gesamt	p =
Eltern geschieden <u>n = 297</u>	71 von 220 (32,3 %)	13 von 77 (16,9 %)	84 von 297 (28,3 %)	0,010 ^z
<u>n = 298</u> Aufgewachsen in:	<u>n = 221</u>	<u>n = 77</u>	<u>n = 298</u>	
- Sozialwohnung	9 (4,1 %)	0 (0,00 %)	9 (3,0 %)	0,039 ^F
- Heim	2 (0,9 %)	0 (0,00 %)	2 (0,7 %)	
- eigenes Haus/Whg.	94 (42,5 %)	48 (62,3 %)	142 (47,7 %)	
- sonstige	116 (52,5 %)	29 (37,7 %)	145 (48,6 %)	
Schulbildung der Mutter:	<u>n = 327</u>	<u>n = 120</u>	<u>n = 447</u>	
- maximal Hauptschulabschluß	195 (59,6 %)	69 (57,5 %)	264 (59,1 %)	0,325 ^z
- Polytechnikum/Gymnasium	47 (14,4 %)	24 (20,0 %)	71 (15,9 %)	
- Sonstige	85 (26,0 %)	27 (22,5 %)	112 (25,0 %)	
Schulbildung des Vaters:	<u>n = 327</u>	<u>n = 120</u>	<u>n = 447</u>	
- maximal Hauptschulabschluß	154 (47,1 %)	66 (55 %)	220 (49,2 %)	0,139 ^z
- Polytechnikum/Gymnasium	59 (18,0 %)	24 (20,0 %)	83 (18,6 %)	
- Sonstige	114 (34,9 %)	30 (25,0 %)	144 (32,2 %)	
Mutter hatte chronische soziale Konflikte	49 von 305 (16,1 %)	13 von 115 (11,3 %)	62 von 420 (14,7 %)	0,089 ^z
Vater hatte chronische soziale Konflikte	55 von 276 (19,9 %)	11 von 114 (9,6 %)	66 von 390 (16,9 %)	0,000 ^z

^F = Exakter Test nach Fisher; ^z = χ^2 -Test

4.4 Krankheitsbezogene Daten

Die Krankheitsbezogenen Daten beider Patientenkollektive betreffen zum einen den Schweregrad der Heroinabhängigkeit, aber auch das Vorhandensein einer etwaigen Komorbidität.

4.4.1 Schweregrad der Heroinabhängigkeit

Eine Abschätzung des Schweregrads der jeweiligen Heroinabhängigkeit erfolgte anhand der Anzahl der pro Patient zutreffenden DSM-III-R Kriterien für eine Opioidabhängigkeit. Eine Abhängigkeit liegt vor, wenn mindestens drei dieser neun Kriterien zutreffen (vgl. Kapitel 3.1).

Wir haben vorausgesetzt, dass je mehr Kriterien vom Patienten erfüllt werden, desto schwerwiegender die Abhängigkeitserkrankung ist.

Die Daten sind in Abbildung 2 dargestellt und zeigen, dass die als Trios erfassten Patienten eine im Durchschnitt höhere Anzahl von DSM-III-R Kriterien für eine Opioidabhängigkeit erfüllen. Der prozentuale Anteil von Patienten, die alle abgefragten Kriterien erfüllen, ist bei dieser Patientengruppe mit 70,8 % im Vergleich zu 59,9 % der Singlepatienten ebenfalls deutlich höher. Definiert man die Erfüllung von acht oder mehr DSM-Kriterien durch einen Patienten als Kriterium für das Vorliegen einer „Schwerstabhängigkeit“, so trifft dies auf 89,1 % der Trio- und 80,4 % der Single-Patienten zu (siehe Tabelle 9). Der Anteil von Patienten mit weniger erfüllten DSM-Kriterien ist im Gegensatz dazu beim Singlekollektiv der Patienten größer. Eine Abschätzung der statistischen Signifikanz mit dem 2-seitigen t-Test (Vergleich der gemittelten Anzahl der erfüllten Opioid-Abhängigkeitskriterien nach DSM-III-R) deutet darauf hin, dass dieser Trend hochsignifikant ist.

Abbildung 2: Anzahl der pro Patient zutreffenden DSM-III-R Kriterien für Opioidabhängigkeit

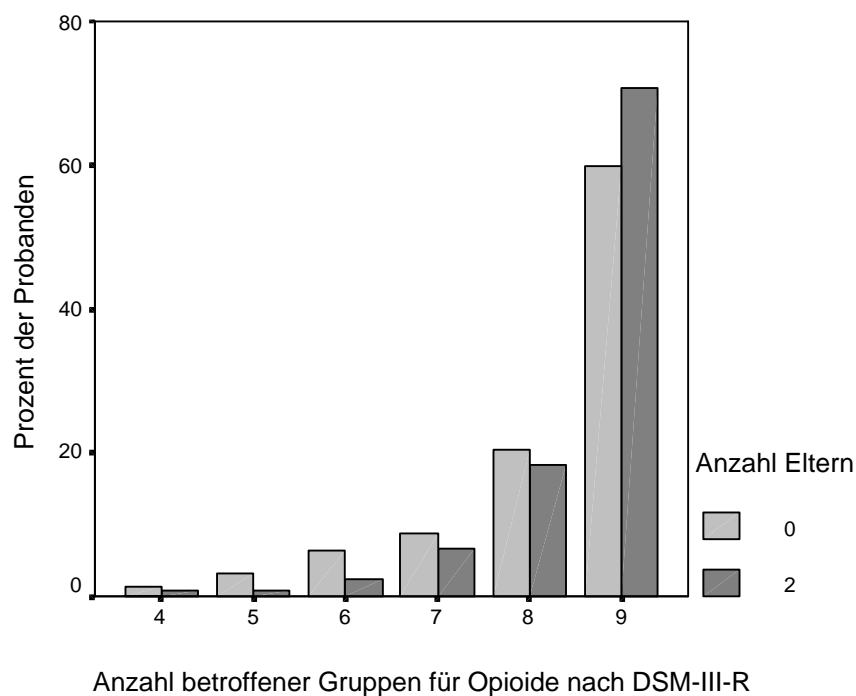


Tabelle 9: Erfüllung der DSM-III-R Opioidabhängigkeitskriterien durch die Patientenkollektive

Anzahl betroffener Gruppen für Opioide	Single Patienten	Trio Patienten	Gesamt	p =

(DSM-III-R)				
4	4 (1,2 %)	1 (0,8 %)	5 (1,1 %)	0,266 ^F
5	10 (3,2 %)	1 (0,8 %)	11 (2,5 %)	
6	21 (6,4 %)	3 (2,5 %)	24 (5,4 %)	
7	29 (8,9 %)	8 (6,7 %)	37 (8,3 %)	
8	67 (20,5 %)	22 (18,3 %)	89 (19,9 %)	
9	196 (59,9 %)	85 (70,8 %)	281 (62,9 %)	
8 und mehr	263 (80,4 %)	107 (89,1 %)	370 (82,8 %)	
5 und weniger	14 (4,4 %)	2 (1,6 %)	16 (3,6 %)	
Mittlere Anzahl der betroffenen Gruppen	8,24 (\pm 1,17)	8,53 (\pm 0,90)		0,006 (t-Test)

^F = Exakter Test nach Fischer.

4.4.2 Ersterkrankungsalter (*age at onset*) der Patienten

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter (Opioidabhängigkeit) lag bei 21,48 (\pm 5,01) Jahren. Die Trio-Patienten waren zu Beginn ihrer Abhängigkeit durchschnittlich etwa 1 Jahr jünger als die Single-Patienten. Dieser Unterschied ist unter Annahme der Varianzenungleichheit signifikant (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Ersterkrankungsalter (Opioidabhängigkeit) der Patienten

	Single-Patienten	Trio-Patienten	Gesamt	p =
Ersterkrankungsalter	21,74 \pm 5,24	20,78 \pm 4,27	21,48 \pm 5,01	0,049 ^T

^T = t-Test

4.4.3 Achse-I Störungen

Weitere stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen der Missbrauchs weiterer Substanzen stellen die wichtigste Achse-I Komorbidität bei Opiatabhängigen dar und wurden daher als einzige Achse-I Störungen zusätzlich abgefragt. Ein Vergleich der abgefragten Achse-I Komorbidität zeigt fast durchgängig, dass die Gruppe der Trio Patienten stärker betroffen war (Tabelle 11).

Tabelle 11: Mit Hilfe des SIGAD diagnostizierte Achse-I Störungen der Patientenkollektive (Auswahl)

<u>n = 447</u>	Single Patienten	Trio Patienten	Gesamt	p = *
----------------	------------------	----------------	--------	-------

Diagnose				
opioidabhängig nach ICD 10	327 (100 %)	120 (100 %)	447 (100 %)	-
schädlicher Alkoholgebrauch (ICD-10)	81 (24,8 %)	41 (34,2 %)	122 (27,3 %)	0,048
Alkohol-Abhängigkeits-Syndrom (ICD-10)	99 (30,3 %)	39 (32,5 %)	138 (30,9 %)	0,652
Alkoholmissbrauch (DSM-III-R)	108 (33,0 %)	49 (40,8 %)	157 (35,1 %)	0,125
Alkoholabhängigkeit (DSM-III-R)	123 (37,6 %)	52 (43,3 %)	175 (39,1 %)	0,272

* = χ^2 -Test

Diese Unterschiede sind jedoch nur bei der Anzahl von Diagnosen eines schädlichen Alkoholgebrauchs nach ICD-10 signifikant. Während diese Diagnose für 24,8 % der Single Patienten zutraf, waren 32,5 % der Trio Patienten betroffen ($p = 0,048$). Gleichzeitig war die Anzahl der Trio-Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 (32,5 %) ebenfalls höher als die Zahl der abhängigen Single-Patienten (30,3 %). Die DSM-III-R Diagnosen für Alkoholmissbrauch trafen ebenfalls – jedoch nicht signifikant ($p = 0,125$) - häufiger für die Trio-Patienten zu (40,8 %), als für die Single Patienten (33,0 %).

4.4.4 Achse-II Störungen

Wie bereits einleitend erörtert, stellt die Antisoziale Persönlichkeitsstörung die wichtigste Achse-II Störung bei Heroinabhängigen dar (vgl. Kapitel 1.5). Diese Störung liegt bei den Single-Patienten bei 26,0 % gegenüber 20,8 % bei den Trio-Patienten (Unterschied nicht signifikant, Tabelle 12).

Tabelle 12: Patienten mit Antisozialer Persönlichkeitsstörung (ASPS)

Art der Störung	Single-Patienten	Trio-Patienten	Gesamt	$\chi^2 =$	p =
------------------------	------------------	----------------	--------	------------	-----

Antisoziale Persönlichkeitsstörung	85 von 327 (26,0 %)	25 von 120 (20,8 %)	110 von 447 (24,6 %)	1,260	0,262
---	------------------------	------------------------	-------------------------	-------	-------

4.4.5 Familiarität von psychiatrischen Erkrankungen

Aufgrund von Patientenangaben wurde versucht, die familiäre Belastung psychiatrischer Erkrankungen zu ermitteln und abzuschätzen. Mittels des SIGAD wurde abgefragt, ob die Eltern jemals nervenärztlich behandelt wurden. Bei den Müttern beider Patientenkollektive gab es kaum Unterschiede.

Tabelle 13: Anzahl der Patienteneltern die jemals in nervenärztlicher Behandlung waren

	Single-Patienten	Trio-Patienten	Patienten gesamt	$\chi^2 =$	p =
Mutter in nervenärztlicher Behandlung	50 von 302 (16,5 %)	24 von 115 (20,9 %)	74 von 417 (17,7 %)	3,323	0,190
Vater in nervenärztlicher Behandlung	19 von 274 (6,9 %)	6 von 114 (5,2 %)	25 von 388 (6,4 %)	7,396	0,025

Der Anteil der nervenärztlich behandelten Väter war mit 6,9 % bei Trio-Patienten gegenüber 5,2 % bei den Single-Patienten nur wenig höher (siehe Tabelle 13). Ein Unterschied, der jedoch signifikant war.

Die Erhebung von psychiatrischen Erkrankungen innerhalb der Verwandtschaft mittels des Family-History-Investigation Fragebogens lieferte keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt aber war fast durchgängig der Anteil der Single-Patienten, die mindestens einen Verwandten 1. Grades mit einer sicheren Stoffabhängigkeit bzw. Antisozialen Persönlichkeitsstörung hatten, geringfügig höher als bei den Trio-Patienten.

Tabelle 14: Family History Information der Patientenkollektive

Befund	Singles <u>n = 324</u>	Trios <u>n = 120</u>	Gesamt <u>n = 444</u>	$\chi^2 =$	p =
Mindestens ein sicherer Alkoholkranker in der Verwandtschaft ersten Grades	88 (27,2 %)	23 (19,2 %)	25,0 %	2,984	0,084
Mindestens ein sicherer Nikotinabhängiger in der Verwandtschaft ersten Grades	174 (53,7 %)	57 (47,5 %)	231 (52,0 %)	1,350	0,245
Mindestens ein sicherer Heroinabhängiger in der Verwandtschaft ersten Grades	56 (17,3 %)	16 (13,3 %)	72 (16,2 %)	1,006	0,316
Mindestens ein sicherer antisozialer in der Verwandtschaft ersten Grades	28 (8,6%)	7 (5,8 %)	35 (7,9 %)	0,951	0,329

5. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist der phänotypische Vergleich von opiatabhängigen Patienten verschiedener Rekrutierungsmodi. Klassische Fall-Kontroll Assoziationsstudien zur Identifizierung von genetischen Bedingungsfaktoren komplexer Erkrankungen liefern zu einem großen Teil falsch-positive Befunde. Grund für diese Verfälschung stellen vor allem populationsspezifische Stratifikationsartefakte dar, die prinzipiell durch ein Studiendesign, welches auf der Untersuchung von Eltern-Nachkommen Trios basiert, umgangen werden können. Das Problem der Rekrutierung ist jedoch ein limitierender Faktor bei der Durchführung von familienbasierten Assoziationsstudien. Bei der vorliegenden Patientengruppe der Opiatabhängigen ist die Rekrutierung von intakten Familien, d.h. von den leiblichen Eltern eines betroffenen Probanden sehr schwierig, da Opiatabhängige oft aus problematischen und zerrütteten Familien stammen. Die Wahl eines familienbasierten Rekrutierungsmodus bei Opiatabhängigen hat zur Folge, dass nur eine Subgruppe in solch eine Studie integriert werden kann und birgt somit prinzipiell die Gefahr mangelnder Repräsentativität durch Selektion phänotypischer Merkmale.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Demographische und soziale Merkmale

In der vorliegenden Erhebung ist das Durchschnittsalter der Patienten, die in Form von Eltern-Nachkommen Trios rekrutiert wurden (im Folgenden vereinfacht: „Trios“) signifikant geringer als das der Patienten die im Rahmen einer Fall-Kontroll Studie (im Folgenden vereinfacht: „Singles“) interviewt wurden. Dass dies aus dem relativ späten Ausbruch der Krankheit und der mit zunehmendem Alter der Patienten auch zunehmenden Sterblichkeit der Eltern resultiert, ist naheliegend. Durch das geringere Alter der Trios, entsprechen der unter diesen Probanden leicht höhere Anteil von Ledigen sowie der geringere Anteil von Geschiedenen oder Verwitweten den Erwartungen.

Der Anteil weiblicher Patienten an den beiden Kollektiven ist von besonderem Interesse. Opioidabhängige Frauen zeigen, obwohl sie im Schnitt kürzere Drogenkarrieren aufweisen, einen vergleichbaren oder sogar höheren Schweregrad der Abhängigkeit (Longshore et al., 1993). Man geht zudem davon aus, dass der Anteil genetischer Bedingungsfaktoren für eine

Opioidabhängigkeit bei Frauen höher ist als bei Männern (Franke, 2003). Bei dem Fall-Kontrollkollektiv lag der Anteil weiblicher Patienten leicht höher als bei dem Triokollektiv.

Da substanzabhängige Frauen sozial weniger akzeptiert werden als Männer (Gomberg, 1988), könnte dies zu einer erhöhten Schwierigkeit bei der Rekrutierung von familiären Trios für die weiblichen Patienten geführt haben. In der vorliegenden Studie war dieser Trend jedoch nicht signifikant.

Auffällig – und nicht ohne weiteres mit dem unterschiedlichen Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung erklärbar – sind jedoch die Unterschiede im Bildungsniveau und in der beruflichen Situation der Probanden. Sowohl das Bildungsniveau als auch die berufliche Situation der Trios ist besser als das der Single-Patienten. Obwohl diese Unterschiede nicht als statistisch signifikant einzustufen sind, könnten diese Befunde eventuell auf einen unterschiedlichen psychosozialen Hintergrund beider Probandenkollektive hindeuten.

In der Tat ist der soziale Hintergrund der Trio-Patienten, im Vergleich zu dem der Single-Patienten, insgesamt als besser zu bezeichnen. Die Singles sind statistisch signifikant häufiger im Heim oder in einer Sozialwohnung und seltener im Wohneigentum aufgewachsen. Außerdem sind die Eltern der Singles etwa doppelt so häufig geschieden, haben zwar eine vergleichbare Schulbildung und sind jedoch häufiger von chronisch-sozialen Konflikten betroffen. Die statistische Auswertung über die soziale Situation der Patienteltern lieferte fast durchgängig hochsignifikante Werte.

Offensichtlich stammen die Trio-Patienten aus sozial deutlich intakteren Familien, möglicherweise eine Folge dessen, dass solche Familien häufiger für eine Untersuchung als Trios zur Verfügung stehen. Da bei der Genese von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen neben genetischen auch soziale Faktoren eine Rolle spielen, könnte diese Ungleichheit potentiell eine Selektion auch krankheitsspezifischer Merkmale zur Folge haben. So wäre es beispielsweise möglich, dass in der Gruppe der Single-Patienten, die ja aus einem tendenziell problematischeren sozialen Umfeld kommen, Individuen überrepräsentiert sind, bei denen (in Analogie zum Typ II Alkoholiker) familiäre bzw. genetische Faktoren bei der Entstehung der Opiatabhängigkeit überwogen haben. Der problematischere familiäre Hintergrund der Single-Patienten könnte unter Umständen eine erhöhte Prävalenz von Suchterkrankungen, verbunden mit frühen Todesfällen, z.B. auch durch Suizide, widerspiegeln. Bei den Trio-Patienten wiederum, bei denen die Familien

tendenziell intakter sind und die im Durchschnitt unter besseren ökonomischen und sozialen Bedingungen aufgewachsen sind, könnten familiäre bzw. genetische Entstehungsfaktoren eine weitaus geringere Rolle gespielt haben. Die Trio-Patienten würden dann eher dem Typ I Alkoholiker („Problemtrinker“) entsprechen. Die Rekrutierung von Eltern-Patienten-Trios könnte daher potentiell dazu führen, dass gerade diejenigen Opioidabhängigen mit überwiegend genetischen Erkrankungsursachen in relativ geringerem Maße erfasst werden. Die signifikanten Unterschiede in den demographischen und sozialen Merkmalen weisen zumindest darauf hin, dass die Art des Rekrutierungsverfahrens im konkreten Fall sehr wohl zu unterschiedlichen Assoziationsbefunden führen könnte.

5.1.2 Krankheitsspezifische Merkmale

Für die Betrachtung krankheitsspezifischer Merkmale wurde zunächst versucht, den Ausprägungsgrad bzw. die Schwere der Krankheit einzuschätzen. Anhand des Zutreffens unterschiedlich vieler DSM-Kriterien für eine Opioid-Abhängigkeitserkrankung sollte eine Einteilung in „abhängig“ und „schwer abhängig“ bzw. „schwerstabhängig“ vorgenommen werden. Da jedoch beide Patientengruppen jeweils im Schnitt viele der abgefragten Kriterien erfüllen, also die Streuung der Anzahl der erfüllten Kriterien relativ gering war, erschien eine solche Einteilung im nachhinein zu willkürlich. Stattdessen wurde ein Mittelwert über die Anzahl der erfüllten Abhängigkeitskriterien nach DSM gebildet und diese Mittelwerte dann mit einem t-Test statistisch verglichen. Der t-Test ist nur für annähernd Gauß-verteilte Werte gültig (Bühl und Zöfel, 2000). Dies ist bei den vorliegenden Werten nicht der Fall (Abbildung 2), da die Anzahl der Kriterien auf nur neun begrenzt ist. Die nach diesem Verfahren erhaltene Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 0,006$) deutet dennoch auf einen zumindest signifikanten Befund hin. Die Trio-Patienten der Studie waren im Durchschnitt auch häufiger von anderen Substanzen abhängig, jedoch war dieser Trend nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant war die leicht größere Zahl von diagnostizierten Antisozialen Persönlichkeitsstörungen bei Single-Patienten.

Die Frage nach krankheitsrelevanten phänotypischen Unterschieden zwischen Single- und Trio-Patienten in der vorliegenden Studie ist eindeutig mit „ja“ zu beantworten.

Entscheidend für die Bewertung des familienbasierten Rekrutierungsmodus ist jedoch, ob die gefundenen phänotypischen Unterschiede auf genotypischen Unterschieden beruhen. In diesem Falle wäre ein eventuell gefundener positiver Assoziationsbefund nur für einen Teil aller Opiatabhängiger gültig. Durch das Ausklammern zahlreicher Patienten bei familiären

Assoziationsstudien würden außerdem womöglich wichtige genetische Faktoren, die die Entstehung unterschiedlicher Unterarten der Opioidabhängigkeit beeinflussen, übersehen.

Ersterkrankungsalter

Ein Vergleich des Erkrankungsalters der Patientengruppen zeigt, dass die Trio-Patienten ein im Schnitt um etwa ein Jahr niedrigeres Erkrankungsalter aufweisen. Dieser signifikante Befund könnte durch das jüngere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung erklärt werden, da in der Regel eine mehrjährige Zeitspanne zwischen Beginn der Abhängigkeit und der Suche nach professioneller Hilfe vergeht. Da das Alter der Trio-Patienten zum Zeitpunkt der Befragung jedoch über zwei Jahre geringer ist als das der Single-Patienten, befinden sich die Trios also im Vergleich zu den Singles auf einem relativ früheren Abschnitt ihrer Abhängigkeitserkrankung.

Komorbidität

Beide Patientenkollektive wurden hinsichtlich zusätzlicher Achse-I Störungen (weitere stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen, Missbrauch anderer Substanzen) sowie hinsichtlich einer antisozialen Persönlichkeitsstörung als Achse-II-Komorbidität untersucht. Der Vergleich der Komorbidität beider Patientenkollektive zeigt im Großen und Ganzen kaum signifikante Unterschiede. Lediglich ein Vergleich des schädlichen Alkoholgebrauchs (ICD-10) zeigt einen gerade signifikanten p-Wert für einen größeren Anteil an Betroffenen unter den Trio Patienten. Die Bedeutung dieses Befunds wird dadurch aufgewertet, dass der Anteil der von einer Alkoholabhängigkeit Betroffenen unter den Trios ebenfalls höher ist.

In der Tat ist auffällig, dass für fast jede der abgefragten Achse I Störungen (mit Ausnahme von Nikotin und Cannabis) die Trio-Patienten zu einem jeweils höheren Anteil betroffen sind. Ein Vergleich, wie häufig bei beiden Patientenkollektiven eine Antisoziale Persönlichkeitsstörung auftrat (Repräsentativ für Achse-II-Störungen), zeigte einen nicht signifikant erhöhten Anteil unter den Single Patienten.

Familienanamnese

Die familiäre Anamnese der beiden Patientenkollektive lieferte kaum signifikante Unterschiede. Mittels des SIGAD wurde abgefragt, ob einer der beiden Elternteile jemals in psychiatrischer Behandlung gewesen ist. Es zeigte sich, dass bei den Trio-Patienten die Mutter häufiger psychiatrische Hilfe in Anspruch genommen hatte. Bei den Vätern war dies umgekehrt. Die Väter der Single-Patienten waren statistisch hochsignifikant häufiger von chronisch-sozialen

Konflikten, wie z.B. Schulden, betroffen. Eine tiefergehende Untersuchung mittels des *Family-History-Information-Fragebogens* ergab jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven. Einzige Ausnahme bildet der Nikotinkonsum. Im Vergleich zu den Trio-Patienten weisen fast doppelt so viele –und damit signifikant mehr- Single-Patienten mindestens drei sicher Nikotinabhängige in ihrer Verwandtschaft auf. Nikotin ist auch die einzige Substanz, die von den Single-Patienten im Vergleich stärker genutzt wird.

5.2 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der wissenschaftlichen Literatur

5.2.1 Selektionsbedingte Fehler bei familienbasierten Assoziationsstudien

Selektionsfehler bei hohem Erkrankungsalter

Den Anstoß für die vorliegende Arbeit gaben unter anderem die Arbeit von (Bruun und Ewald, 1999) sowie eine Studie von Schulze et al. (2001), die beide nahe legen, dass die zur Vermeidung von populationsspezifischen Stratifikationseffekten zunehmend durchgeführten familienbasierten Assoziationsstudien zu fehlerhaften Ergebnissen durch Selektion führen können.

Die von (Bruun und Ewald, 1999) aufgestellte Hypothese lautet, dass es – bedingt durch die Schwierigkeiten bei der Erhebung von intakten Probandenfamilien – zu ungewollter Selektion bei der Erhebung solcher intakter Trios kommen kann. Sollte sich erweisen, dass die Durchführung von Assoziationsstudien anhand von Eltern-Nachkommen Trios keine repräsentativen Ergebnisse liefert, so wäre der offensichtliche Vorteil bei der Minimierung von Stratifikationseffekten relativiert und es könnten wichtige krankheitsmodifizierende genetische Faktoren übersehen werden.

Eine von Schulze et al. (2003) durchgeführte größere vergleichende Untersuchung an Patienten mit bipolarer Störung stützt die von Bruun und Ewald aufgestellte These weitestgehend. Beide Kollektive (Fall-Kontroll Probanden und Eltern-Nachkommen Trios) unterschieden sich signifikant in ihren demographischen und klinischen Eigenschaften (Erkrankungsalter, Suizidalität).

Schulze et al. (2003) führen dies letztendlich auf die abnehmende Verfügbarkeit von Elternpaaren bei älteren Patienten zurück. Daraus resultiert das geringere Durchschnittsalter der als Eltern-Nachkommen Trios rekrutierten Patienten. Aufgrund des geringeren Durchschnittsalters dieser Patienten wiederum sind Patienten mit einem späten Erkrankungsalter unter-repräsentiert. Das Erkrankungsalter bei Patienten mit bipolaren Störungen ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit

durch genetische Faktoren beeinflusst. So konnten Schulze et al. überzeugend darlegen, dass durch die Rekrutierung von Eltern-Nachkommen Trios auch eine Selektion von genetisch beeinflussten Faktoren stattfand.

Die von Schulze et al. (2003) geführte Diskussion legt nahe, dass der beobachtete Selektionseffekt spezifisch für die untersuchte bipolare Störung ist, und dass die Rekrutierung von Eltern-Nachkommen Trios folglich, in Abhängigkeit von der untersuchten komplexen Erkrankung, nicht unbedingt zu den gleichen Phänomenen führen muss. Die Ergebnisse der Studie legen vielmehr nahe, dass ein Selektionsfehler eher bei Krankheiten auftreten sollte, die durch einen späten Ausbruch gekennzeichnet sind.

Selektionsfehler durch Beeinflussung der familiären Stabilität

Eine weitere mögliche Fehlerquelle konnte im Rahmen einer Untersuchung der Phänotypen von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) aufgedeckt werden (West et al., 2002). Dabei wurden die Phänotypen von betroffenen Kindern verglichen, die als Mutter-Kind Duos oder aber als Eltern-Nachkommen Trios rekrutiert wurden. Die in Form von Duos rekrutierten Patienten wiesen nicht nur signifikant schwerere Phänotypen sondern auch mehr Komorbidität auf. Die Autoren spekulieren, dass dieser Effekt möglicherweise auf eine negative Beeinflussung der familiären Stabilität durch Kinder mit dem schweren Krankheitsphänotyp zurückgeführt werden kann.

Die geringe Verfügbarkeit von intakten Eltern-Nachkommen Trios sollte sich also vor allem bei Krankheiten mit einem späten Erkrankungsalter und bei Krankheiten, die gehäuft in schwierigen familiären Umfeldern auftreten, als mögliche Ursache von Selektionseffekten erweisen.

5.2.2 Angepasste Ausschlusskriterien für familienbasierte genetische Assoziationsstudien

In einer vergleichenden Studie an schizophrenen Patienten die als Eltern-Nachkommen Trios oder aber als Fall-Kontroll Probanden rekrutiert wurden konnten kürzlich phänotypische Unterschiede festgestellt werden (Zammit et al., 2005). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Schizophrenie lag in dieser Studie bei 39,5 Jahren und der Krankheitsbeginn (Age of onset) bei den Patienten insgesamt bei einem Alter zwischen 10 und 68 Jahren.

Erwartungsgemäß waren die als Trios rekrutierten Patienten signifikant jünger, hatten zudem signifikant ein höheres Risiko für Drogenmissbrauch und eine kürzere Krankheitsgeschichte. Auch hinsichtlich mehrerer anderer Parameter bestanden zum Teil hochsignifikante Unterschiede. Diese Unterschiede konnten jedoch durch das Entfernen von Störfaktoren/-

variablen („confounders“) aus der Studie beseitigt werden. Die Autoren diskutieren, dass die Bezeichnung von phänotypischen Unterschieden der Probanden verschiedener Rekrutierungsmodi nicht als *selection bias* (Systematischer Fehler durch Selektion) nach Bruun und Ewald (1999) irreführend oder missverständlich sei, da das Ergebnis der genetischen Assoziation bei familiären Studien nicht fehlerbehaftet sei. Ein Vergleich von Probanden verschiedener Studiendesigns könne jedoch sehr wohl unangebracht sein. Bei einem Vorliegen von genetischer Heterogenität (eine Krankheit mit mehreren unterschiedlichen möglichen genetischen Ursachen) könne man die Ergebnisse verschiedener Studiendesigns nicht verallgemeinern. Die Autoren deuten zudem die Tatsache, dass in ihrer Studie die Entfernung von Störvariablen (insbesondere die atypisch breite Streuung des Ersterkrankungsalters) zu einer phänotypischen Angleichung der verschiedenen Probandenkollektive führte, als einen Hinweis auf das Fehlen von genetischer Heterogenität bei Schizophrenie.

5.2.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

Bei der bipolaren Störung (Studie von Schulze et al., Durchschnittsalter der Patienten 42,1 Jahre) oder bei Schizophrenie (Studie von Zammit et al., Durchschnittsalter der Patienten 39,5 Jahre) ist das Alter der Patienten um durchschnittlich etwa 10 Jahre höher als das der Patienten mit Opioid-Abhängigkeitserkrankung (Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie 29,3 Jahre). Trotz dieses Unterschieds kann hier – ähnlich wie im Fall der bipolaren Störung, wenn auch nicht so stark ausgeprägt - davon ausgegangen werden, dass bei einem Studiendesign mit Eltern-Nachkommen Trios ein nicht zu vernachlässigender Teil der Familien nicht mehr für eine Studie zur Verfügung steht. Wie im Fall der von Schulze et al. bzw. von Zammit et al. untersuchten Probanden weisen die Trio-Patienten ein jüngeres Alter sowie ein jüngeres Erkrankungsalter auf (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Differenz im Durchschnittsalter zwischen Trio- und Fall-Kontroll Patienten für verschiedene Studien (Schulze et al., 2001), (Zammit et al., 2005). Angabe in Jahren:

Studie	Alter Gesamt (Durchschnitt)	Alter Single- Patienten	Alter Trio-Patienten	Differenz im Durchschnitts alter
Bipolare Störung (Schulze et al.)	42,1	47	31	16
Schizophrenie (Zammit et al.)	39,5	41	31	10
Opioidabhängigkeit (Vorliegende Studie)	29,3	29,9	27,7	2,2

Die Größe des Unterschieds im Durchschnittsalter von Trio- und Fall-Kontroll Patienten ist für die drei betrachteten Kollektive jeweils proportional zum Durchschnittsalter der Patienten insgesamt. Obwohl der Unterschied im Durchschnittsalter beider Patientenkollektive in der vorliegenden Studie nicht so hoch ausfällt wie in den beiden anderen erwähnten Studien, so handelt es sich dennoch um einen sehr signifikanten Befund.

Es ist ebenfalls denkbar, dass die Opiatabhängigkeit der Patienten zusammen mit der einhergehenden Komorbidität wie ASPS einen Einfluss auf deren familiäre Stabilität hat. Dies könnte zum Beispiel das leicht (nicht signifikant) erhöhte Auftreten einer ASPS unter den Fall-Kontroll Patienten erklären.

Die vorliegende Arbeit soll unter anderem Hinweise geben, ob ein familiäres Studiendesign einer klassischen Fall-Kontroll Studie bei genetischen Assoziationsstudien zur Opiatabhängigkeit vorzuziehen ist. Hier ist vor allem der Hinweis von Zammit et al. wichtig, dass Assoziationsstudien mit familiären Trios *per se* keinem systematischen Fehler unterliegen. Da bei Fall-Kontroll Studien sehr wohl Fehler durch Selektion entstehen können, kann auf familiäre Assoziationsstudien nicht verzichtet werden, wenn der finanzielle Aufwand für solche Studien vertretbar bleibt. Aufgrund der besonders für Opiatabhängigkeit besseren Rekrutierungsmöglichkeit für Single Probanden wäre wiederum ein Verzicht auf dieses (wesentlich größere) Probandenkollektiv nicht anzuraten. Zudem bleibt unklar, ob eine

Generalisierung von Ergebnissen aus familiären Studien zur Genese der Opiatabhängigkeit einerseits und aus Fall-Kontroll Studien andererseits möglich ist. Die Beschränkung von Assoziationsstudien auf Eltern-Nachkommen Trios birgt daher das Risiko, wichtige genetische Faktoren für die Ätiologie von Opiatabhängigkeit zu übersehen.

Die signifikant stärkeren Abhängigkeitssymptome und die insgesamt bessere sozial-familiäre Situation der Trio-Patienten könnten eine Folge des jüngeren Alters der Probanden sein. Es ist aber ebenfalls möglich, dass Opiatabhängigkeit – z.B. ähnlich dem Typ I und Typ II Alkoholismus – eine genetisch heterogene Krankheit ist, die in verschiedene Subtypen unterteilt werden kann. Die unterschiedlichen Phänotypen der Probanden beider Rekrutierungsmodi könnten einen Hinweis auf ein solches Vorliegen von genetischer Heterogenität bei Opiatabhängigkeit geben.

Die Beantwortung dieser Frage ist daher ein wichtiger Gegenstand zukünftiger Forschung. Bis dahin kann nur eine parallele Durchführung von Fall-Kontroll sowie von familiären Eltern-Nachkommen Studien zur Klärung der Ätiologie von Opiatabhängigkeit empfohlen werden.

6. Zusammenfassung

Substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen stellen ein großes gesellschaftliches und medizinisches Problem dar. Geeignete Behandlungs- und Präventionsmaßnahmen können nur auf der Basis von Kenntnissen über die Genese von solchen Erkrankungen entwickelt werden. Die lange Zeit vertretene Auffassung, dass ausschließlich soziale Faktoren eine Abhängigkeitserkrankung bedingen, gilt heute als überholt. Vielmehr geht man davon aus, dass etwa je zur Hälfte soziale und genetische Bedingungsfaktoren zur Genese solcher Erkrankungen beitragen. Die genetischen Faktoren sind zurzeit weitgehend unbekannt, nicht zuletzt, weil die bisher angewandten genetischen Assoziationsstudien, in denen versucht wird, einzelne Risikogene zu bestimmen, unzureichend waren. Eine große Anzahl von falsch-positiven Befunden wurde bisher durch sogenannte Fall-Kontroll Studien erzielt. In diesen Studien wird der Genotyp von erkrankten Personen mit dem Genotyp von nicht-verwandten, gesunden Personen verglichen. Diese Methode ist jedoch potenziell fehlerbehaftet, wenn z.B. eine bestimmte ethnische Gruppe entweder im Patienten- oder im Kontrollkollektiv überrepräsentiert ist. Die zu erwartende Häufung bestimmter Genvarianten in einem der beiden Kollektive würde dann zwangsläufig zu falsch positiven Assoziationsbefunden führen. Ein „interner“ Abgleich der genetischen Information zwischen erkrankten und nicht erkrankten Individuen innerhalb einer Familie sollte derartige populationsgenetische Fehler eliminieren. Einige Hinweise deuten jedoch darauf hin, dass dieses Studiendesign ebenfalls Nachteile haben kann: Eine ausschließliche Untersuchung von Patienten, deren leibliche Eltern ebenfalls für die Studie zur Verfügung stehen, bedeutet eine Beschränkung auf einen Bruchteil der Gesamtheit der Erkrankten. Dies wirft die Frage auf, ob die Untersuchten Patienten wirklich repräsentativ für alle Abhängigen sind.

In der vorliegenden Arbeit wird anhand von Patientendaten Opiatabhängiger untersucht, ob die Art des Rekrutierungsmodus – Erhebung der Patienten im Rahmen von Fall-Kontroll Studien oder aber zusammen mit den Eltern als Patienten-Eltern Trios – das Ergebnis von genetischen Assoziationsstudien insbesondere bei Heroinabhängigen beeinflussen kann.

Mit Hilfe eines semistrukturierten diagnostischen Interviews (SIGAD) der deutschen Übersetzung des SSAGA (Bucholz et al., 1994) wurden die Daten von 327 Fall-Kontroll Patienten und von 120 Trio-Patienten erhoben und daraufhin untersucht, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Patientenkollektiven bestehen. Erwartungsgemäß war das Durchschnittsalter der Patienten aus dem Trio-Kollektiv signifikant

niedriger als das der Patienten aus dem Fall-Kontroll Kollektiv. Weitere Untersuchungen ergaben, dass sich beide Patientengruppen auch im Durchschnitt hinsichtlich der sozialen Herkunft bzw. hinsichtlich des Bildungsniveaus unterscheiden. Die Fall-Kontroll Patienten waren in fast jeder Hinsicht (Bildungsniveau, berufliche Situation, berufliche und finanzielle Situation der Eltern, soziale Konflikte der Eltern etc.) schlechter gestellt als die Trio-Patienten. In einigen Fällen waren diese Unterschiede statistisch signifikant.

Für die Validität von genetischen Assoziationsstudien ist jedoch entscheidend, ob sich beide Patientengruppen auch in genetischer Hinsicht unterscheiden. Besonders interessant ist daher, dass die Trio-Patienten ein niedrigeres Ersterkrankungsalter aufweisen und insgesamt schwerer von der Abhängigkeitserkrankung betroffen sind als die Fall-Kontroll Patienten. Ein Vergleich, wie viele Kriterien zur Diagnose einer Heroinabhängigkeit nach DSM-III-R von den jeweiligen Patienten erfüllt wurden, ergab, dass die mittlere Anzahl der bei den Patienten festgestellten Abhängigkeitskriterien bei der Gruppe der Trio-Patienten signifikant höher war. Bisher liegen jedoch keine soliden Erkenntnisse vor, ob das *Ersterkrankungsalter* und die *Stärke* einer Opiatabhängigkeit genetisch determiniert sind. Es wurde daher versucht, weitere Hinweise auf unterschiedliche *Bedingungsfaktoren* für die Erkrankungen der jeweiligen Patientengruppen zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde die Komorbidität mit weiteren Achse I Störungen (Abhängigkeit von weiteren Stoffen) und mit antisozialer Persönlichkeitsstörung als wichtigster Achse II Komorbidität untersucht. Weder diese Untersuchung, noch die Erhebung von Daten zu psychiatrischen Störungen von Verwandten 1. Grades mittels des *Family History Information (FHI)* Fragebogens ergab besondere, statistisch signifikante Unterschiede.

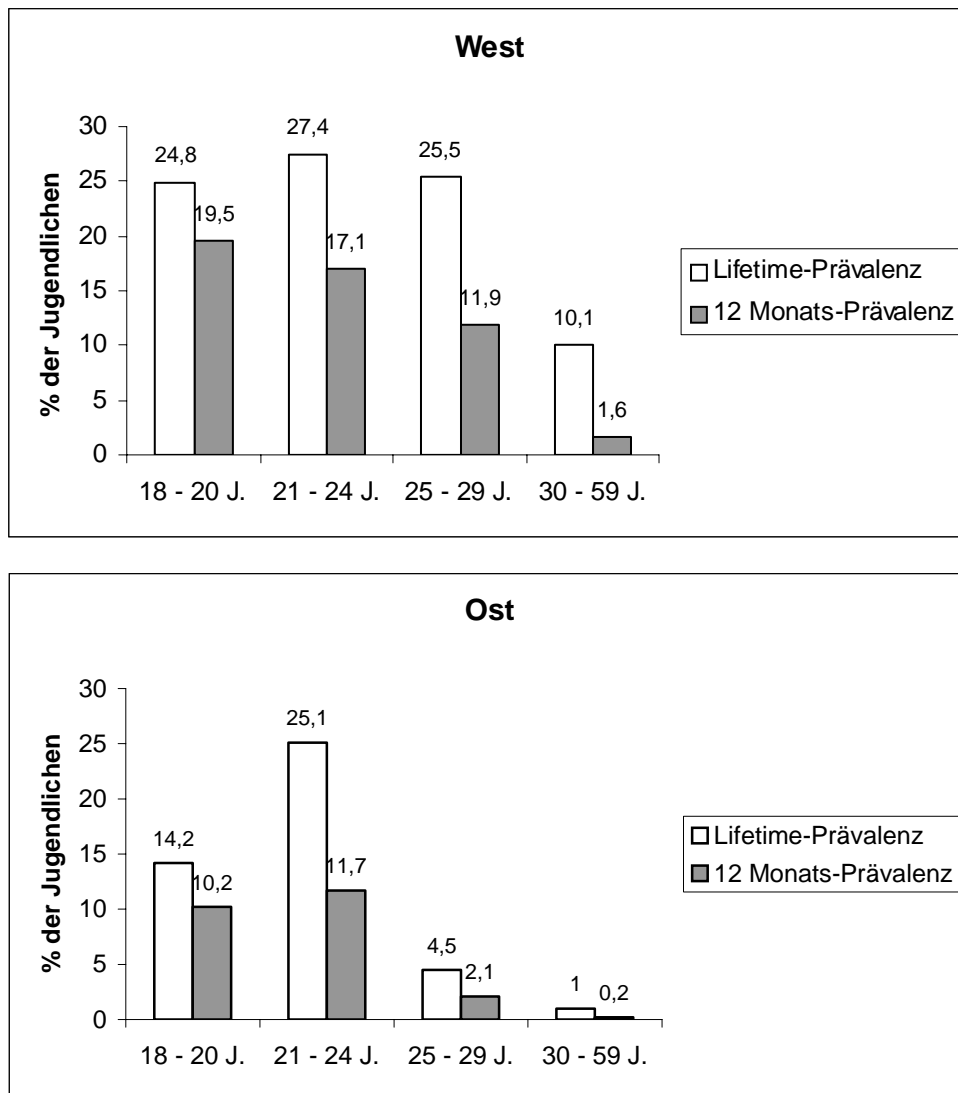
Als Fazit dieser Studie bleibt daher die Feststellung, dass für genetische Assoziationsstudien zur Genese der Opiatabhängigkeit ein familienbasiertes Design unter Zuhilfenahme von Eltern-Patienten Trios nicht verworfen werden muss. Die relativ einfache Möglichkeit der Eliminierung von Stratifikationseffekten, die eine wichtige Fehlerquelle für genetische Assoziationsstudien darstellen, bleibt dadurch für einzelne Studien erhalten. Andererseits darf der Selektionseffekt bezüglich Alter, sozialer Herkunft und insbesondere auch Ersterkrankungsalter und Stärke der Krankheit (soweit messbar) nicht übersehen werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zukünftige Forschung eine genetische Beeinflussung dieser Parameter nachweisen kann. Als sinnvollste Vorgehensweise erscheint daher, wie bisher zu versuchen, eine möglichst große Anzahl von Patienten bzw. Erkrankten mit Hilfe von diagnostischen Erhebungssystemen zu erfassen. Falls möglich, sollte dies in Form von Eltern-Patienten Trios geschehen. Ein Verzicht

auf die Datenerhebung von Patienten, deren leibliche Eltern nicht für eine Untersuchung zur Verfügung stehen, kann jedoch nicht empfohlen werden.

7. Anhang

7.1 Lifetime- und 12 Monatsprävalenz des Konsums von illegalen Drogen in Deutschland

Abbildung: Lifetime und 12 Monatsprävalenz des Konsums mindestens einer illegalen Droge für unterschiedliche Altersgruppen in West- und Ostdeutschland, Stand: 1995 Quelle: (Elsesser und Sitzler, 2000).



7.2 DSM-III-R Kriterien zur Diagnose einer stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung

Tabelle 16: Kriterien für eine Abhängigkeit von psychotropen Substanzen nach DSM-III-R

- Wenigstens drei der Kriterien treffen zu.
 - Einige Symptome der Störung bestehen seit mindestens einem Monat oder sind über einen längeren Zeitraum hinweg wiederholt aufgetreten.
1. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
 2. Ein anhaltender Wunsch oder ein oder mehrere erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.
 3. Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen (z.B. Diebstahl), sie zu sich zu nehmen (z.B. Kettenraucher) oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
 4. Häufiges Auftreten von Intoxikations- und Entzugssymptomen, wenn eigentlich die Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule und zu Hause erwartet wird (geht nicht zur Arbeit wegen eines Katers, erscheint „high“ in der Schule oder bei der Arbeit, ist intoxikiert, während er auf seine Kinder aufpaßt) oder wenn die Einnahme einer Substanz zur körperlichen Gefährdung führt (z.B. Alkohol am Steuer).
 5. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmißbrauches aufgegeben oder eingeschränkt.
 6. Fortgesetzter Substanzmißbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden sozialen, psychischen oder körperlichen Problems, das durch den Substanzmißbrauch verursacht oder verstärkt wurde (z.B. fortgesetzter Heroinmißbrauch trotz Vorwürfen seitens der Familie, kokaininduzierte Depression oder ein Magenulkus, das sich durch Alkoholkonsum verschlechtert).
 7. Ausgeprägte Toleranzentwicklung: Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung (d.h. wenigstens 50% Dosissteigerung), um einen Intoxikationszustand oder den gewünschten Effekt herbeizuführen, oder eine deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.
 8. Charakteristische Entzugssymptome.
 9. Häufige Einnahme der Substanz, um Entzugssymptome zu bekämpfen oder zu vermeiden.

7.3 ICD-10 Kriterien zur Diagnose einer stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung

Tabelle 17: Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10

- Drei oder mehr der Kriterien sollten zusammen mindestens einen Monat lang bestanden haben. Falls sie nur für eine kürzere Zeit gemeinsam aufgetreten sind, sollten sie innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben.

1. Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang (engl. „*craving*“), die Substanz zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch, d.h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums, deutlich daran, daß mehr von der Substanz konsumiert wird oder über einen längeren Zeitraum als geplant, und an erfolglosen Versuchen oder dem anhaltenden Wunsch, den Drogenkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird, mit den für sie typischen Entzugssymptomen oder auch nachweisbar durch den Gebrauch derselben oder einer sehr ähnlichen Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.
4. Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzeffekten. Für eine Intoxifikation oder um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen größere Mengen der Substanz konsumiert werden, oder es treten bei Konsum der selben Mengen deutlich geringere Effekte auf.
5. Einengung auf den Substanzgebrauch, deutlich an der Aufgabe oder Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügungen oder Interessensbereiche wegen des Substanzgebrauchs oder es wird viel Zeit darauf verwandt, die Substanz zu bekommen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen.
6. Anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutig schädlicher Folgen, deutlich an dem fortgesetzten Gebrauch, obwohl der Betreffende sich über die Art und das Ausmaß des Schadens bewußt war oder hätte bewußt sein können.

7.4 Kriterien für einen Substanzmißbrauch nach DSM-III-R und schädlichen Gebrauch nach ICD-10

Tabelle 18: Kriterien für einen Substanzmißbrauch nach DSM-III-R

- Es sollte ein unangepaßtes Konsummuster psychotroper Substanzen bestehen, auf das zumindest eines der Kriterien zutrifft.
 - Einige der Symptome der Störung müssen mindestens einen Monat bestehen oder über eine längere Zeit hinweg aufgetreten sein.
 - Die Kriterien für eine Abhängigkeit von psychotropen Substanzen wurden zu keinem Zeitpunkt erfüllt.
1. Fortgesetzter Gebrauch trotz des Wissens um ein ständiges oder wiederholtes soziales, berufliches, psychisches oder körperliches Problem, das durch den Gebrauch der psychotropen Substanz verursacht oder verstärkt wird.
 2. Wiederholter Gebrauch in Situationen, in denen der Gebrauch eine körperliche Gefährdung darstellt (z.B. Alkohol am Steuer).

Tabelle 19: Kriterien für einen schädlichen Gebrauch nach ICD-10

- Das Gebrauchsmuster besteht seit mindestens einem Monat oder trat wiederholt in den letzten zwölf Monaten auf.
 - Auf die Störung treffen die Kriterien einer anderen psychischen oder Verhaltensstörung bedingt durch die selbe Substanz, zum gleichen Zeitpunkt nicht zu.
1. Deutlicher Nachweis, daß der Substanzgebrauch verantwortlich ist für die körperlichen oder psychischen Probleme, einschließlich der eingeschränkten Urteilsfähigkeit oder des gestörten Verhaltens, das eventuell zu Behinderung oder negativen Konsequenzen in den zwischenmenschlichen Beziehungen geführt hat.
 2. Die Art der Schädigung sollte klar bezeichnet werden können.

7.5 ASPS Kriterien nach DSM-IV

- (1) Versagen, sich in Bezug auf gesetzmäßiges Verhalten gesellschaftlichen Normen anzupassen, was sich in wiederholtem Begehen von Handlungen äußert, die einen Grund für eine Festnahme darstellen.
- (2) Falschheit, die sich in wiederholtem Lügen, dem Gebrauch von Decknamen oder dem Betrügen anderer zum persönlichen Vorteil oder Vergnügen äußert.
- (3) Impulsivität oder Versagen, vorausschauend zu planen.
- (4) Reizbarkeit und Aggressivität, die sich in wiederholten Schlägereien oder Überfällen äußert.
- (5) Rücksichtslose Mißachtung der eigenen Sicherheit bzw. der Sicherheit anderer.
- (6) Durchgängige Verantwortungslosigkeit, die sich im wiederholten Versagen zeigt, eine dauerhafte Tätigkeit auszuüben oder finanziellen Verpflichtungen nachzukommen.
- (7) Fehlende Reue, die sich in Gleichgültigkeit oder Rationalisierung äußert, wenn die Person andere Menschen gekränkt, mißhandelt oder bestohlen hat.

7.6 Begriffserläuterungen zu familienbasierten Assoziationsstudien

<i>Transmissionsgleichgewicht</i> (<i>transmission equilibrium</i>)	Ein genetischer Marker ist im Transmissionsgleichgewicht mit einer Krankheit, wenn das Vorhandensein dieser Krankheit unabhängig davon ist, welche der elterlichen Allele an diesem Marker <i>locus</i> übertragen wurden.
<i>Kopplungsgleichgewicht</i> (<i>linkage equilibrium</i>)	Ein genetischer Marker ist im Kopplungsgleichgewicht mit einer Krankheit eines Individuums, wenn der Genotyp an diesem Marker unabhängig von dieser Krankheit ist.
<i>Kopplungsungleichgewicht</i> (<i>linkage disequilibrium</i>)	<p>„Kopplungsungleichgewicht“ beschreibt positive Assoziationen innerhalb einer Population unter Vernachlässigung von elterlichen Genotypen. Von Kopplungsungleichgewicht spricht man allerdings nur dann, wenn der Markerlocus mit einem Krankheits-prädisponierenden Genlocus gekoppelt, nicht jedoch identisch ist.</p> <p>Kopplungsungleichgewichte entstehen, da Krankheits-prädisponierende Mutationen zufällig in einer einzigartigen und individuellen chromosomalen Umgebung entstehen. Je näher ein Marker an einem solchen mutierten locus positioniert ist, desto unwahrscheinlicher ist es, dass dieser, ursprünglich mit einer Krankheit assoziierte Marker durch Rekombination ersetzt wird.</p>
<i>Transmissionsungleichgewicht</i> (<i>transmission disequilibrium</i>)	Transmissionsungleichgewicht beschreibt positive Assoziationen innerhalb von Kernfamilien, abhängig vom elterlichen Genotyp. Ein Transmissionsungleichgewicht tritt auf, wenn entweder der Markerlocus selbst eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielt, oder aber im Kopplungsungleichgewicht mit einem solchen Krankheits-beeinflussenden <i>Locus</i> steht.

8. Glossar

APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ASPS	Antisoziale Persönlichkeitsstörung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BtmG	Betäubungsmittelgesetz
COGA	<i>Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism</i>
DNA	<i>Deoxyribo nucleic acid</i> = Desoxyribonukleinsäure (DNS)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DHS	Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahr
DOR	Delta Opioid Rezeptor
DSM	Diagnostisches Statistisches Manual (HRSG: APA)
FHI	<i>Family History Information</i>
GC	Genomic Control
HRSG	Herausgeber
ICD	International Classification of Diseases = Internationale Klassifizierung von Krankheiten (HRSG: Weltgesundheitsorganisation, WHO)
N	Fallzahl
P	Statistische Wahrscheinlichkeit
PDE	Personal Disorder Examination
SIGAD	Semistrukturiertes Interviews zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism = Einzelbasenpolymorphismus
SSAGA	<i>Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism</i>
STRAT	<i>Structured Population Association Test</i>
TDT	Transmission Disequilibrium Test
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation

9. Literatur

Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ, Dunne G, Hinrichs AL, Nurnberger JI, Crowe R, Kuperman S, Schuckit MA, Begleiter H, Porjesz B, Dick DM. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet* 2006; 36: 640-650

Ansen H. Armut. In: Stimmer F, Hrsg. Suchtlexikon. München: Oldenbourg, 2000: 38-44

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1952

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1968

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1980

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, revised. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1987

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1994

Bacanu SA, Devlin B, Roeder K. The power of genomic control. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1933-1944

Bart G, Heilig M, LaForge KS, Pollak L, Leal SM, Ott J, Kreek MJ. Substantial attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in central Sweden. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 547-549

Bart G, Kreek MJ, Ott J, LaForge KS, Proudnikov D, Pollak L, Heilig M. Increased attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 417-422

- Batel P, Houchi H, Daoust M, Ramoz N, Naassila M, Gorwood P. A haplotype of the DRD1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 567-572
- Befort K, Filliol D, Decaillet FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 3130-3137
- Berrettini WH, Hoehe MR, Ferraro TN, DeMaria PA, Gottheil E. Human mu opioid receptor gene polymorphisms and vulnerability to substance abuse. *Addict Biol* 1997; 2: 303-308
- Beyer A, Koch T, Schroder H, Schulz S, Holtt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *J Neurochem* 2004; 89: 553-560
- Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9608-9613
- Bortz J. Statistik für Sozialwissenschaftler, 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999
- Bosch K. Statistik für Nichtstatistiker. München, Wien: Oldenbourg, 2003
- Brady KT, Grice D, Dustan L, Randall C. Gender Differences in Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1707-1711
- Bronisch T, Wittchen HU. Lifetime and 6-month prevalence of abuse and dependence of alcohol in the Munich Follow-up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 273-282
- Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Jr., Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 71-80.
- Bruun T, Ewald H. Selection bias of susceptibility genes possible when using parent-offspring trios in genetic association studies. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 415-416

- Bucholz KK, Cadoret R, Cloninger CR, Dinwiddie SH, Hesselbrock VM, Nurnberger JI, Jr., Reich T, Schmidt I, Schuckit MA. A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *J Stud Alcohol* 1994; 55: 149-158.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 9 Einführung in die Moderne Datenanalyse unter Windows. München: Addison-Wesley, 2000
- Cadoret R, Yates W, Troughton E, Woodworth G, Stewart M. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995a; 52: 42-52
- Cadoret RJ, O'Gorman TW, Troughton E, Heywood E. Alcoholism and antisocial personality. Interrelationships, genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 161-167
- Cadoret RJ, Troughton E, O'Gorman TW, Heywood E. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1131-1136
- Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995b; 52: 42-52
- Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. An adoption study of drug abuse/dependency in females. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 88-94
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 861-868
- Cloninger CR, Dinwiddie SH, Reich T. Epidemiology and genetics of alcoholism. *Rev Psychiatry* 1989; 8: 293-308
- Comings D, Gade R, Muhleman D, Chiu C, Wu B, To M, al. e. Exon and intron variants in the human tryptophan 2,3 dioxygenase gene: potential association with Tourette's syndrome, substance abuse and other disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 4: 307-318
- Comings D, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, al. e. Studies of the potential role of the Dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 44-56
- Cottler LB, Price RK, Compton WM, Mager DE. Subtypes of adult antisocial behavior among drug abusers. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 154-161

Crowley JJ, Oslin DW, Patkar AA, Gottheil E, DeMaria PA, O'Brien CP, Berrettini WH, Grice DE. A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psychiat Genet* 2003; 13: 169-173

De B, Mattoo S, Basu D. Age at onset typology in opioid-dependent men: an exploratory study from India. *Am J Addict* 2003; 12: 336-345

De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural Systems Underlying Opiate Addiction. *JNeurosci* 2002; 22: 3321-3325

Devlin B, Roeder K. Genomic control for association studies. *Biometrics* 1999; 55: 997-1004

Dick DM, Plunkett J, Wetherill LF, Xuei X, Goate A, Hesselbrock V, Schuckit M, Crowe R, Edenberg HJ, Foroud T. Association between GABRA1 and drinking behaviors in the collaborative study on the genetics of alcoholism sample. *Alcohol Clin Exp Res* 2006a; 30: 1101-1110

Dick DM, Agrawal A, Schuckit MA, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Mullaney J, Cloninger CR, Hesselbrock V, Nurnberger JI, Jr., Almasy L, Foroud T, Porjesz B, Edenberg H, Begleiter H. Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: evidence for gene-environment correlation and interaction. *J Stud Alcohol* 2006b; 67: 185-194

Dick DM, Wang JC, Plunkett J, Aliev F, Hinrichs A, Bertelsen S, Budde JP, Goldstein EL, Kaplan D, Edenberg HJ, Nurnberger J, Jr., Hesselbrock V, Schuckit M, Kuperman S, Tischfield J, Porjesz B, Begleiter H, Bierut LJ, Goate A. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1645-1653

Dick DM, Aliev F, Wang JC, Saccone S, Hinrichs A, Bertelsen S, Budde J, Saccone N, Foroud T, Nurnberger J, Jr., Xuei X, Conneally PM, Schuckit M, Almasy L, Crowe R, Kuperman S, Kramer J, Tischfield JA, Hesselbrock V, Edenberg HJ, Porjesz B, Rice JP, Bierut L, Goate A. A Systematic single nucleotide polymorphism screen to fine-map alcohol dependence genes on chromosome 7 identifies association with a novel susceptibility gene ACN9. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 1047-1053

Dilling H, Dittmann V, Mombour W, Rummeler R, Mittelhammer J, von Bose M, Zaudig M. Störungen durch psychotrope Substanzen. In: Wittchen HU, Saß H, Zaudig M, Koehler H, Hrsg. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-III-Revision Deutsche Bearbeitung und Einführung. Weinheim, Basel: Beltz, 1989: 211-219

Dinwiddie SH, Reich T, Cloninger CR. Psychiatric comorbidity and suicidality among intravenous drug users. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 364-369

Doyle GA, Sheng XR, Lin SS, Press DM, Grice DE, Buono RJ, Ferraro TN, Berrettini WH. Identification of five mouse mu-opioid receptor (MOR) gene (Oprm1) splice variants containing a newly identified alternatively spliced exon. *Gene* 2007; 395: 98-107

Drakenberg K, Nikoshkov A, Horvath MC, Fagergren P, Gharibyan A, Saarelainen K, Rahman S, Nylander I, Bakalkin G, Rajs J, Keller E, Hurd YL. From the Cover: {micro} Opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7883-7888

Duaux E, Krebs MO, Loo H, Poirier MF. Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 109-114

Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J* 1976; 1: 1058-1061.

Ehlers CL, Lind PA, Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the mu opioid receptor gene (OPRM1) and self-reported responses to alcohol in American Indians. *BMC Med Genet* 2008; 9: 35

Elsesser K, Sitzler F. Konsummuster in Ost und West. In: Stimmer F, Hrsg. Suchtlexikon. München: Oldenbourg, 2000: 373-377

Ewens WJ, Spielman RS. Statistical properties of maximum likelihood estimators for genetic parameters of HLA-linked diseases. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1172-1191

Falk CT, Rubinstein P. Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987; 51: 227-233

Fehr C, Sander T, Tadic A, Lenzen KP, Anghelescu I, Klawe C, Dahmen N, Schmidt LG, Szegei A. Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatr Genet* 2006; 16: 9-17

Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.

Feinstein A. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Dis* 1970; 23: 455-468

Ferguson SS, Downey WE, 3rd, Colapietro AM, Barak LS, Menard L, Caron MG. Role of beta-arrestin in mediating agonist-promoted G protein-coupled receptor internalization. *Science* 1996; 271: 363-366

Franke P, Nothen MM, Wang T, Neidt H, Knapp M, Lichtermann D, Weiffenbach O, Mayer P, Holtt V, Propping P, Maier W. Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *Am J Med Genet* 1999; 88: 462-464

Franke P. Genetische Varianten des opioidergen Systems bei Suchterkrankungen. *Suchtmedizin* 2000; 2: 127-133

Franke P, Wang T, Nothen MM, Knapp M, Neidt H, Albrecht S, Jahnes E, Propping P, Maier W. Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet* 2001; 105: 114-119

Franke P. Geschlechtsunterschiede in der genetischen Übertragung bei Suchterkrankungen - eine Übersicht, basierend auf Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4: 21-28

Franke P, Neef D, Weiffenbach O, Gansicke M, Hautzinger M, Maier W. [Psychiatric comorbidity in risk groups of opioid addiction: a comparison between opioid dependent and non-opioid dependent prisoners (in jail due to the German narcotics law)]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71: 37-44

Froehlich JC, Zweifel M, Harts J, Lumeng L, Li TK. Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 103: 467-472

Fulkerson JA, Harrison PA, Beebe TJ. DSM-IV substance abuse and dependence: are there really two dimensions of substance use disorders in adolescents? *Addiction* 1999; 94: 495-506

Gelernter J, Kranzler H, Cubells J. Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 476-483

Gelernter J, Kranzler HR. Variant detection at the delta opioid receptor (OPRD1) locus and population genetics of a novel variant affecting protein sequence. *Hum Genet* 2000; 107: 86-88

Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, Krystal JH. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 555-563

Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, Serio G, Farina G, Magnelli F, Zaimovic A, Mancini A, Turci M, Manfredini M, Donnini C. Human Kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007:

Gomberg ES. Alcoholic women in treatment: the question of stigma and age. *Alcohol Alcohol* 1988; 23: 507-514

Hasler R. Rauschgiftlage 1997. *Jahrbuch Sucht '99*. Geesthacht: Neuland: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahr, 1998: 72-88

Hernandez-Avila CA, Wand G, Luo X, Gelernter J, Kranzler HR. Association between the cortisol response to opioid blockade and the Asn40Asp polymorphism at the mu-opioid receptor locus (OPRM1). *Am J Med Genet* 2003; 118B: 60-65

Hesselbrock M, Easton C, Bucholz KK, Schuckit M, Hesselbrock V. A validity study of the SSAGA--a comparison with the SCAN. *Addiction* 1999; 94: 1361-1370.

Hill SY, Hoffman EK, Zezza N, Thalamuthu A, Weeks DE, Matthews AG, Mukhopadhyay I. Dopaminergic mutations: within-family association and linkage in multiplex alcohol dependence families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 517-526

Hoehe MR, Kopke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd KK, Berrettini WH, Church GM. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2895-2908

Holtt V. A polymorphism (A118G) in the mu-opioid receptor gene affects the response to morphine-6-glucuronide in humans. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 1-2

Huang J, Young B, Pletcher MT, Heilig M, Wahlestedt C. Association between the nociceptin receptor gene (OPRL1) single nucleotide polymorphisms and alcohol dependence. *Addict Biol* 2008a; 13: 88-94

Huang W, Ma JZ, Payne TJ, Beuten J, Dupont RT, Li MD. Significant association of DRD1 with nicotine dependence. *Hum Genet* 2008b; 123: 133-140

Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Li MD. A functional polymorphism, rs6280, in DRD3 is significantly associated with nicotine dependence in European-American smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008c:

Kapur S, Sharad S, Singh RA, Gupta AK. A118g polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin. *J Integr Neurosci* 2007; 6: 511-522

Keppel S, Dilg C, P. F. Test-Retest und Interrater-Reliabilität des Semistrukturierten Interviews zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit (SIGAD). *Suchtmedizin* 2001; 3: 217-224

Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1259-1264

Koehler H, Saß H. DSM-III in deutscher Übersetzung: Droht eine Amerikanisierung der deutschsprachigen Psychiatrie ? In: Association AP, Hrsg. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen , DSM-III Deutsche Bearbeitung und Einführung von K Koehler und H Saß. Weinheim, Basel: Beltz, 1984: IX-XVI

Kokkevi A, Stefanis C. Drug abuse and psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 329-337

- Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1359-1362
- Kraus L, Bauernfeind R. Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 1997. *Suchtmedizin* 1998; 44 (Sonderheft 1): 3-82
- Küfner H. Diagnostik. In: Stimmer F, Hrsg. *Suchtlexikon*. München: Oldenbourg, 2000: 106-111
- Ladewig D. [Therapy of alcoholics from the viewpoint of physicians and psychotherapists]. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1979; 35: 227-235
- LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 249-268
- Lander ES, Schork NJ. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science* 1994; 265: 2037-2047
- Long J, Knowler W, Hanson R, Robin R, Urbanek M, Moore E. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosome 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet* 1998; 81: 216-221
- Longshore D, Hsieh S, Anglin MD. Ethnic and gender differences in drug users' perceived need for treatment. *Int J Addict* 1993; 28: 539-558
- Loranger A. *Personality Disorder Examination. PDE and Manual for PDE*. DV Communications. N.Y.: Yonkers, 1988
- Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002a; 97: 814-819
- Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002b; 12: 3-9

Luo X, Kranzler HR, Zhao H, Gelernter J. Haplotypes at the OPRM1 locus are associated with susceptibility to substance dependence in European-Americans. *Am J Med Genet* 2003; 120B: 97-108

Maier W. Genetik von Alkoholabusus und Alkoholabhängigkeit. In: Mann K, Buchkremer G, Hrsg. Sucht Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Stuttgart: Fischer, 1996

Maier W, Franke P. Biologie und Genetik der Sucht. In: Madea B, Brinkmann B, Hrsg. Handbuch gerichtliche Medizin, Band II. Heidelberg: Springer, 2003: 639-662

Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, Rommelspacher H, Hasse HE, Schmidt S, Holtt V. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport* 1997; 8: 2547-2550

Mayer P, Holtt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther* 2001; 91: 167-177

McLellan A, Childress A, Ehrman R, O'Brian C, Pashko S. Extinguishing conditioned responses during opiate dependence treatment - turning laboratory findings into clinical procedures. *J Subst Abuse Treat* 1986; 3: 33-40

Meller WH, Rinehart R, Cadoret RJ, Troughton E. Specific familial transmission in substance abuse. *Int J Addict* 1988; 23: 1029-1039

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 973-979

Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rossler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 47-52

Meyer R. How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders : another example of the chicken and the egg. In: Meyer R, Hrsg. Psychopathology and Addictive Disorders. New York: Guilford Press, 1986

Milby JB, Sims MK, Khuder S, Schumacher JE, Huggins N, McLellan AT, Woody G, Haas N. Psychiatric comorbidity: prevalence in methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996; 22: 95-107

Mollereau C, Mouledous L. Tissue distribution of the opioid receptor-like (ORL1) receptor. *Peptides* 2000; 21: 907-917

Nestler EJ. Molecular Basis of Long-Term Plasticity Underlying Addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119-128

Nielsen DA, Ji F, Yuferov V, Ho A, Chen A, Levran O, Ott J, Kreek MJ. Genotype patterns that contribute to increased risk for or protection from developing heroin addiction. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 417-428

Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, O'Brien CP. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1546-1552

Perkonig A, Lieb R, Wittchen HU. Prevalence of use, abuse and dependence of illicit drugs among adolescents and young adults in a community sample. *Eur Addict Res* 1998; 4: 58-66

Pritchard JK, Stephens M, Rosenberg NA, Donnelly P. Association mapping in structured populations. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 170-181

Psychiatric Association A, editor. Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen, 3. revidierte Ausgabe. Deutsche Bearbeitung und Einführung. Weinheim, Basel: Beltz, 1989

Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, Foroud T, Hesselbrock V, Schuckit MA, Bucholz K, Porjesz B, Li TK, Conneally PM, Nurnberger JI, Jr., Tischfield JA, Crowe RR, Cloninger CR, Wu W, Shears S, Carr K, Crose C, Willig C, Begleiter H. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet* 1998; 81: 207-215.

Reinscheid RK. The Orphanin FQ / Nociceptin receptor as a novel drug target in psychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 219-224

Robins LN. Deviant children grown up: A sociological and psychiatric study of sociopathic personality. Baltimore: Williams and Wilkins, 1966

Rossi GC, Pan YX, Brown GP, Pasternak GW. Antisense mapping the MOR-1 opioid receptor: evidence for alternative splicing and a novel morphine-6 beta-glucuronide receptor. *FEBS Lett* 1995; 369: 192-196

Rounsaville B, Carroll K. Psychiatric disorders in treatment-entering cocaine abusers. *NIDA Res Monogr* 1991; 110: 227-251

Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 161-168

Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Kleber HD. Prognostic significance of psychopathology in treated opiate addicts. A 2.5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 739-745

Rounsaville BJ, Dolinsky ZS, Babor TF, Meyer RE. Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 505-513

Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 43-51

Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Martinez-Barrondo S, Alvarez C, San Narciso G, Carreno E, Alvarez V, Coto E, Bobes J. Association between heroin dependence and 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms. *Eur Addict Res* 2008; 14: 47-52

Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe MR, Lesh K, al. e. Serotonin transporter gene variants in alcohol dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 908-912

Saß H. Operationalisierte Diagnostik in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 1990; 61: 255-258

Schleiffer R, Fassbender P. Zur Komorbidität von Drogenmissbrauch und Dissozialität. Analyse einer jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1993; 21: 233-241

Schuckit MA, Hesselbrock V, Tipp J, Anthenelli R, Bucholz K, Radziminski S. A comparison of DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 substance use disorders diagnoses in 1922 men and women subjects in the COGA study. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Addiction* 1994; 89: 1629-1638.

Schulz W. Komorbidität. In: Stimmer F, Hrsg. Suchtlexikon. München: Oldenbourg, 2000: 370-373

Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Gross M, Bauer I, Fangerau-Lefevre H, Illes F, Ohlraun S, Fimmers R, Cichon S, Held T, Propping P, Nothen MM, Maier W, Rietschel M. Caught in the trio trap? Potential selection bias inherent to association studies using parent-offspring trios. *Am J Med Genet* 2001; 105: 351-353

Schulze TG, Cichon S, Nothen MM, Propping P, Maier W, Rietschel M. Is there a phenotypic difference between probands in case-control versus family-based association studies? *Am J Med Genet* 2003; 118B: 25-26; author reply 27-28

Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, Miner LL, Uhl GR. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1544-1549

Tan EC, Tan CH, Karupathivan U, Yap EP. Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. *Neuroreport* 2003; 14: 569-572

Tarter RE. Are there inherited behavioral traits that predispose to substance abuse? *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 189-196

Terwilliger JD, Ott J. A haplotype-based 'haplotype relative risk' approach to detecting allelic associations. *Hum Hered* 1992; 42: 337-346

Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordorica P, Francis E, Hughes P, Duara R, Mullan M. Association of a functional mu receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 1999; 88: 89-93

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Eaves L. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 67: 473-477

Unterwald E. Regulation of opioid receptors by cocaine. *Ann NY Acad Sci* 2001; 937: 74-92

van der Zwaluw CS, van den Wildenberg E, Wiers RW, Franke B, Buitelaar J, Scholte RH, Engels RC. Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and the implications for alcohol dependence in humans. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1427-1436

von Limbeek J, Wouters L, Kaplan CD, Geerlings PJ, von Alem V. Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *J Subst Abuse Treat* 1992; 9: 43-52

Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G, Perkins N, Winchester E, Spencer J, Kruglyak L, Stein L, Hsie L, Topaloglou T, Hubbell E, Robinson E, Mittmann M, Morris MS, Shen N, Kilburn D, Rioux J, Nusbaum C, Rozen S, Hudson TJ, Lander ES, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998; 280: 1077-1082

West A, Langley K, Hamshire ML, Kent L, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan M, Thapar A. Evidence to suggest biased phenotypes in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder from completely ascertained trios. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 962-966

WHO, editor. *International Classification of Diseases, 8th revision*. Geneva: World Health Organization, 1969

Windemuth C, Hahn A, Strauch K, Baur MP, Wienker TF. Linkage analysis in alcohol dependence. *Genet Epidemiol* 1999; 17 Suppl 1: S403-407

Wittchen HU, Unland H. Neue Ansätze zur Symptomerfassung und Diagnosestellung nach ICD-10 und DSM-III-R: Strukturierte und standardisierte Interviews. *Z Klin Psychol* 1991; 20: 321-342

Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH, Franke P, Liu X, Hu Y, Cao L, Schwab SG, Wildenauer DB, Bau CH, Ferro E, Astor W, Finch T, Terry J, Taubman J, Maier W, Goldman D. Association of

specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 597-606

Xuei X, Flury-Wetherill L, Bierut L, Dick D, Nurnberger J, Jr., Foroud T, Edenberg HJ. The opioid system in alcohol and drug dependence: family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 877-884

Xuei X, Flury-Wetherill L, Almasy L, Bierut L, Tischfield J, Schuckit M, Nurnberger JI, Jr., Foroud T, Edenberg HJ. Association analysis of genes encoding the nociceptin receptor (OPRL1) and its endogenous ligand (PNOC) with alcohol or illicit drug dependence. *Addict Biol* 2008; 13: 80-87

Yang BZ, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J. Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case control and family samples. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2844-2853

Zammit S, Lewis G, Thapar A, Owen R, Jones G, Jones S, Sanders R, Milham C, Mahdi A, O'Donovan M C, Owen MJ. Phenotypic variation between parent-offspring trios and non-trios in genetic studies of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005:

10.Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Petra Franke für die außerordentlich interessante Themenstellung und die engagierte Betreuung der Arbeit.

Ich danke dem zweiten Gutachter für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dirk-Oliver Granath sei für die Bereitstellung der Patientendaten sowie der SPSS-Lizenzen gedankt.

Herrn Mende vom Institut für Medizinische Biometrie danke ich für die Beratung zu den statistischen Berechnungen.

Ich danke den übrigen Mitgliedern der Abhängigkeitsforschungsgruppe für die gute Zusammenarbeit.